

**ERGEBNISSE UND ANALYSE EINER
DOPPELBLINDSTUDIE
AMISULPRID VERSUS HALOPERIDOL
BEI AKUT SCHIZOPHRENEN PATIENTEN**

Alexandra Scheil

1985

*Liss
München*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547927_0083

Aus der Psychiatrischen Klinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Hippus

ERGEBNISSE UND ANALYSE EINER DOPPELBLINDSTUDIE
AMISULPRID VERSUS HALOPERIDOL
BEI AKUT SCHIZOPHRENEN PATIENTEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Alexandra Scheil
aus
München

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Hippus

Mitberichterstatter: ----

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28.1.1986

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einführung in die Thematik	1
2. Die Gruppe der substituierten Benzamide: Chemische Charakterisierung und klinisch- pharmakologische Profile	5
2.1. Metoclopramid	7
2.1.1. Pharmakologisches Profil	7
2.1.2. Klinisches Profil	8
2.2. Tiaprid	9
2.2.1. Pharmakologisches Profil	9
2.2.2. Klinisches Profil	9
2.3. Sulpirid	10
2.3.1. Pharmakologisches Profil	10
2.3.2. Klinisches Profil	12
2.4. Sultoprid	14
2.4.1. Pharmakologisches Profil	14
2.4.2. Klinisches Profil	15
2.5. Amisulprid	16
2.5.1. Pharmakologisches Profil	16
2.5.2. Klinisches Profil	18
3. Aufbau und Anlage der Doppelblindstudie Amisulprid vs. Haloperidol	23
3.1. Fragestellung	23
3.2. Material und Methode	23
3.2.1. Einschlusskriterien	23
3.2.2. Ausschlusskriterien	23
3.2.3. Patientenpopulation	24
3.3. Behandlungsplan	27
3.3.1. Dauer der Behandlung	27
3.3.2. Dosierung	27
3.3.3. Zusatzmedikation	28
3.4. Untersuchungsplan	28
3.4.1. Dokumentation der Psychopathologie	28
3.4.2. Dokumentation der Störungen des EPMS	29
3.4.3. Sonderuntersuchungen	29
3.4.4. Laborparameter	29
3.5. Untersuchungsmethoden	30
3.5.1. Die AMP-Dokumentation	30
3.5.2. Die BPRS-Dokumentation	30
3.5.3. Die EPMS-Dokumentation	31
4. Die Ergebnisse der Doppelblindstudie Amisulprid vs. Haloperidol	33
4.1. Die Ergebnisse der AMP-Dokumentation	33
4.1.1. Signifikante Syndrome (über 28 Tage)	34
4.1.2. Signifikante Syndrome (über 7 Tage)	35

4.1.3.	Signifikante Einzelsymptome (über 28 Tage)	36
4.1.3.1.	Psychischer Status (AMP 3)	36
4.1.3.2.	Somatischer Status (AMP 4)	37
4.2.	Die Ergebnisse der BPRS-Dokumentation	37
4.2.1.	Die BPRS-Werte der Amisulpridgruppe	38
4.2.2.	Die BPRS-Werte der Haloperidolgruppe	40
4.2.3.	Vergleich des psychopathologischen Bildes beider Gruppen anhand der BPRS-Skala	42
4.2.3.1.	Vergleich der BPRS-Gesamtscores über 28 Tage	42
4.2.3.2.	Vergleich der prozentualen BPRS-Werte beider Gruppen über 7 Tage	43
4.2.4.1.	Vergleich der Verläufe beider Gruppen anhand der BPRS-Subskalen (28 Tage)	44
4.2.4.2.	Vergleich der prozentualen Besserung in den BPRS-Subskalen (7 Tage)	46
4.3.	Die Ergebnisse der EPMS-Dokumentation	46
4.3.1.	Frühdyskinesien, Akathisien	47
4.3.2.	Parkinsonoid	47
4.3.3.	Primitivreflexe	51
4.4.	Laborparameter	52
4.4.1.	Dosierung und Wirkstoffbestimmung im Plasma	52
4.4.2.	Prolaktinspiegel	54
4.5.	Ergebnisse des C-EEG	55
5.	Diskussion der Ergebnisse der Doppelblindstudie Amisulprid vs. Haloperidol	58
5.1.	Wesentliche Aspekte bei der Einschätzung der therapeutischen Effektivität beider Medikamente	58
5.1.1.	Gruppenvergleich zu Untersuchungsbeginn	58
5.1.1.1.	Alter, Geschlecht, Krankheitsgrad	58
5.1.1.2.	Psychopathologische Befunde (AMP 3, BPRS)	59
5.1.1.3.	Neurologische Befunde	62
5.1.1.4.	Vorbehandlung, Plasmaspiegel, Prolaktinspiegel	63
5.1.2.	Analyse des Verlaufs der Abbruchpatienten in der Haloperidolgruppe	64
5.1.3.	Zusammenfassung	69
5.2.	Diskussion des durch die AMP-Dokumentation erfaßten Behandlungsverlaufs beider Gruppen	71
5.2.1.	Diskussion des AMP 3-Gesamtscores	71
5.2.2.	Diskussion des Verlaufs der signifikanten AMP-Syndrome	72
5.2.3.	Diskussion der signifikanten Einzelsymptome	74
5.2.4.	Zusammenfassung	75

5.3.	Diskussion des durch die BPRS-Skala erfaßten Behandlungsverlaufes beider Gruppen	76
5.3.1.	Diskussion des BPRS-Gesamtscores	76
5.3.2.	Diskussion der BPRS-Subskalen	77
5.3.3.	Diskussion der BPRS-Einzelverläufe	79
5.3.4.	Zusammenfassung	80
5.4.	Diskussion der neurologischen Befunde beider Gruppen	82
5.4.1.	Zum Verhältnis von neurologisch bedingtem Parkinsonsyndrom und Spätdyskinesien	82
5.4.2.	Neurologische Befunde der AMP-Dokumen- tation	84
5.4.3.	EPMS-Verlaufskurven	84
5.4.4.	Primitivreflexe, anticholinerge Behandlung	85
5.4.5.	Analyse der Patienten mit EPM-Auffällig- keiten	86
5.4.6.	Zusammenfassung	89
5.5.	Dosierung, Plasmaspiegel, Prolaktin- spiegel und klinische Variablen	90
6.	Abschließende Einschätzung der Ergebnisse der Doppelblindstudie Amisulprid vs. Haloperidol	96
6.1.	Voraussetzungen der Doppelblindstudie	96
6.2.	Psychopathologische Befunde	97
6.3.	Neurologische Befunde	99
6.4.	Plasmaspiegel, Prolaktinspiegel und klinische Variablen	101
7.	Abstrakt	103
Anhang		
Teil I	Anamnese und Behandlungsverlauf der beteiligten Patienten	104
Teil II	Verlauf der signifikanten AMP-Syndrome über 28 Tage	112
	über 7 Tage	117
Teil III	Blutdruck und EKG beider Gruppen über 28 Tage	120
Literaturverzeichnis		124
Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen		129
Abkürzungsverzeichnis		131
Lebenslauf		132

1. Einführung in die Thematik

Die in den 50er Jahren in die psychiatrische Therapie von DELAY und DENIKER (1952) eingeführten Neuroleptika gehören heute mit zu den wichtigsten und weitestverbreiteten Arzneimitteln. Dennoch sind Definition, Klassifikation und Hypothesen zur Wirkweise noch keineswegs abgeschlossen.

Einer der Gründe dafür ist die Amalgamierung klinischer und pharmakologischer Eigenschaften im Begriff "Neurolepticum". Da die antipsychotische Wirkung - was der klinischen Bedeutung des Begriffs entspricht - im pharmakologischen Tierversuch nicht beobachtbar ist, wurde die für die sogen. klassischen Neuroleptika charakteristische Wirkungstrias von kataleptogenem Effekt, Apomorphin-Antagonismus sowie die Hemmung des bedingten Fluchtreflexes zum Kriterium weiterer Suche nach neuen psychoaktiven Substanzen. Es fanden daher nur diejenigen Drogen Eingang in die Klinik, deren antipsychotische Wirkung mit extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen, wie z.B. dem neuroleptisch bedingten Parkinson-Syndrom und anderen Dyskinesien, gekoppelt war.

Die Entdeckung des Clozapins, dessen antipsychotischer Effekt nicht mit diesen Nebenwirkungen einhergeht, stellte die Notwendigkeit dieses Zusammenhangs in Frage und machte eine Revision des Begriffs "Neurolepticum" erforderlich (STILLE und HIPPIUS 1971). Der Einfluß auf das extrapyramidalmotorische System konnte nicht länger als Kriterium antipsychotischer bzw. "neuroleptischer Potenz" (HAASE 1977) angesehen werden. Ziel weiterer Forschung muß es daher im Gegenteil sein, Präparate mit selektiv antipsychotischer Wirksamkeit zu entwickeln, um die subjektiv z.T. äußerst beeinträchtigenden Nebenwirkungen akuter psychopharmakologischer Therapie zu vermeiden, ebenso wie die Spätschäden neuro-

leptischer Behandlung. Dies dürfte auch die neuroleptische Therapie durch eine verbesserte Motivationslage der Patienten erleichtern.

Die Wirkweise der klassischen Neuroleptika kann möglicherweise seit der Erforschung der Rolle der Monoamine als Neurotransmitter in den 60er Jahren besser verstanden werden.

So sind z.B. BERGER et al. (1978) der Ansicht, daß sich ihre wesentlichen Einflüsse auf die Blockade dopaminerger Neuronenbahnen innerhalb dreier Zentren zurückführen lassen würden: der antipsychotische Effekt soll auf die Hemmung in mesolimbischen Strukturen zurückgehen, der extrapyramidalmotorische auf eine Rezeptorblockade in nigrostriären Strukturen und die beobachtbaren neuroendokrinen Reaktionen, wie z.B. die Steigerung des Prolaktinplasmaspiegels, sollen durch Beeinflussung des tuberoinfundibulären Systems erfolgen.

Die substituierten Benzamide machten erneut eine Überprüfung sowohl der Dopaminrezeptormodelle des ZNS wie auch der Erklärungsmodelle zur Wirkweise von Neuroleptika erforderlich. Für einige Derivate dieser Stoffklasse konnte eine antipsychotische Wirkung nachgewiesen werden. Sie zeichnen sich durch im Tierversuch nachweisbaren Dopaminantagonismus aus, ohne jedoch notwendig alle drei o.g. Zentren zu betreffen, erweisen sich aber bei den in vitro Modellen als inaktiv. Dies zeigt sich besonders am fehlenden Antagonismus der dopamin-stimulierten Adenylat-Zyklase (CARLSSON 1978). Die Diskussion um die diese Diskrepanz erklärenden Hypothesen ist noch nicht abgeschlossen (vgl. O'CONNOR et al. 1982) und führte manche Autoren zur Annahme einer selektiven Wirkung dieser Substanzen auf eine Untergruppe sog. D_2 -Dopaminrezeptoren (KEBABIAN et al. 1979). Dabei kommt dem substituierten Benzamid Sulpirid besondere Bedeutung zu. Ohne daß im Tierversuch die für die

klassischen Neuroleptika charakteristische Wirkungs-
trias beobachtbar wäre und ohne daß es in den in vitro
Modellen antidopaminerg wirken würde, weist es doch
eine inzwischen auch klinisch bestätigte antipsychoti-
sche Potenz auf. Auf Grund der fehlenden kataleptoge-
nen Wirkung besteht die Vermutung geringer extrapyra-
midaler Nebenwirkungen dieser Droge. Sie wurde bisher
noch nicht letztgültig bestätigt (vgl. PESELOW et al.
1982).

Die Bemühung um die Entwicklung weiterer antipsychotisch
wirksamer Substanzen mit geringem Einfluß auf striäre
Strukturen führte zur Entdeckung des Orthoanisamids
Amisulprid mit den folgenden Charakteristika:

- Amisulprid hemmt im Tierversuch apomorphin-induzier-
tes Erbrechen,
- ohne jedoch die durch Apomorphin und Amphetamin in-
duzierten Stereotypen zu beeinflussen,
- es löst keine Katalepsie aus und
- hemmt in vitro die dopaminabhängige Adenylat-Zyklase
nicht.

In der vorliegenden Arbeit werden nun die Daten einer
vergleichenden Studie zwischen Haloperidol und Ami-
sulprid bei akut schizophrenen Patienten vorgelegt und
diskutiert. Die hier behandelten, an der Universitäts-
Nervenklinik in München erhobenen Ergebnisse wurden
erstmalig auf dem 7. Weltkongreß der WPA in Wien am
12.7.1983 von KLEIN und Mitarbeitern (KLEIN et al.
1983) vorgetragen. Die Studie erfüllt auf Grund ihres
Doppelblind-Designs und der randomisierten Zuordnung
der Patienten zu einer der beiden Gruppen nach einer
Reihe - überwiegend in Frankreich - durchgeführter offe-
ner Untersuchungen (BORENSTEIN 1978) auch die metho-
dischen Voraussetzungen statistischer Analyse.
Um jedoch eine Einordnung des klinisch bisher weit-
gehend unerforschten Amisulprids innerhalb der Reihe

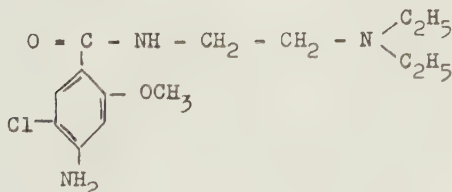
der substituierten Benzamide zu ermöglichen, wird zunächst eine Charakterisierung der chemischen Struktur sowie der pharmakologischen und klinischen Profile der wesentlichsten Vertreter dieser Substanzklasse vorausgeschickt.

2. Die Gruppe der substituierten Benzamide: chemische Charakterisierung und klinisch-pharmakologische Profile

Seit Beginn der 60er Jahre wurden sukzessiv Substanzen, die der Gruppe der substituierten Benzamide zugeordnet sind, entwickelt. Dazu gehören Metoclopramid, Tiaprid (1963), Sulpirid (1965), Sultoprid (1965) und Amisulprid (1978). Manche dieser Substanzen finden Einsatz in der Therapie gastrointestinaler Beschwerden, die meisten sind potente Antiemetika und entfalten ihre Wirkung wahrscheinlich in der Reaktion mit Dopaminrezeptoren. Einige dieser Drogen - insbesondere Sulpirid - sind für ihre antipsychotische Wirksamkeit bekannt.

Die Verschiedenartigkeit der Wirkungen überrascht insofern, als die chemischen Variationen relativ geringgradig sind, wie die unten stehenden Strukturformeln zeigen:

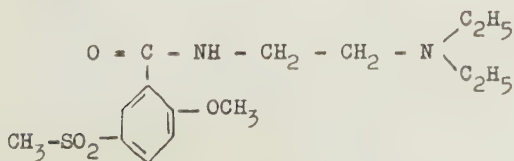
Metoclopramid:



Chemische Bezeichnung:

Amino-4N - (2-Diäthylamino-äthyl)-2-methoxy-5-chlorid-benzamid

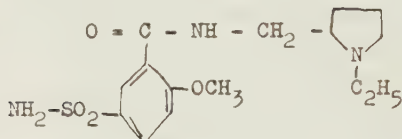
Tiaprid:



Chemische Bezeichnung:

N-(2-Diäthylamino-äthyl)-2-methoxy-5-(methyl-sulfonyl)-benzamid

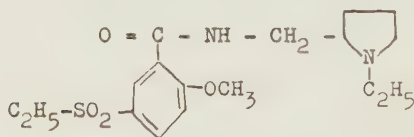
Sulpirid:



Chemische Bezeichnung:

N-((1-Äthyl-2-pyrrolindinyl)-methyl)-2-methoxy-5-sulfamonyl-benzamid

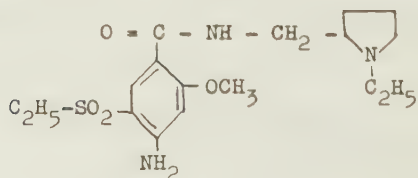
Sultoprid:



Chemische Bezeichnung:

N-((1-Äthyl-2-pyrrolindinyl)-methyl)-2-methoxy-5-äthyl-sulfonyl-benzamid

Amisulprid



Chemische Bezeichnung:

Amino-4-N-((1-Äthyl-2-pyrrolindinyl)-methyl)-2-methoxy-5-äthylsulfonyl-benzamid

Während Metoclopramid und Tiaprid der Gruppe der Orthopramide zuzuordnen sind, handelt es sich bei Sulpirid, Sultoprid und Amisulprid um substituierte Orthoanisamide, die über der Amidgruppe einen Heterozyklus mit einem Stickstoffatom aufweisen.

Auch die Substanzen innerhalb dieser Untergruppen weisen klinisch noch sehr unterschiedliche Wirkungsspektren auf. Im folgenden soll ein kurzer Überblick über die pharmakologischen und klinischen Eigenschaften den Vergleich ermöglichen.

2.1. Metoclopramid

2.1.1. Pharmakologisches Profil

Metoclopramid wurde 1964 von JUSTIN-BESANÇON et al. zur Therapie in der Gastroenterologie vorgeschlagen. Es handelt sich dabei um ein effektives Antiemetikum, das die Darmmotilität fördert. Es wurde als eines der ersten Benzamide auf seine antipsychotische Potenz hin untersucht (BORENSTEIN et al. 1965, zit. n. PESELOW 1982, S. 175), nachdem es im Tierversuch und hinsichtlich seiner biochemischen sowie neuroendokrinen Wirkungen wesentliche Eigenschaften der klassischen Neuroleptika in bezug auf den Dopaminantagonismus teilt: So steigert Metoclopramid den Serum-Prolaktinspiegel (PRL) derart, daß ein direkter Einfluß auf hypophysäre Dopaminrezeptoren angenommen werden muß (MELTZER et al. 1982), antagonisiert apomorphin-induzierte Stereotypen, steigert den Dopaminumsatz in mesolimbischen wie in

striären Strukturen, löst Katalepsie aus (PESELOW et al. 1982) und verursacht extrapyramidale Störungen, wie sie von den klassischen Neuroleptika bekannt sind (vgl. KATARIA et al. 1978, STANLEY et al. 1980). Im Gegensatz zu den klassischen Neuroleptika hat Metoclopramid nicht die Fähigkeit, H^3 markierte Liganden von mit Haloperidol besetzten Dopaminrezeptoren zu verdrängen. Ebenso erwies es sich als Antagonist der dopamin-stimulierten Adenylat-Zyklase - dem Dopamin-rezeptormodell des ZNS - vollständig inaktiv. Der von STANLEY et al. (1980) ermittelte IC 50 ist mit dem des antipsychotisch unwirksamen α -Rezeptorenblockers Phentolamin vergleichbar, was auch mit den Ergebnissen anderer Untersucher übereinstimmt (ebd.).

2.1.2. Klinisches Profil

Während frühere Untersuchungen bei Dosen von maximal 100 mg/d keine antipsychotische Wirksamkeit für Metoclopramid aufzeigen konnten (BORENSTEIN et al. 1965, zit. n. STANLEY 1980), ebenso wenig wie tranquilisierende Effekte nachweisbar waren (NAKRA et al. 1975, ebd.), fanden STANLEY et al. (1980) bei wesentlich höheren Dosen (durchschnittlich 810 mg/d) in einer offenen Studie eine mit Chlorpromazin vergleichbare antipsychotische Tendenz, die sich in veränderten BPRS-Scores spiegelte. Nahezu alle Patienten wiesen extrapyramidalmotorische Symptomatik (EPM) auf. Der PRL-Spiegel stieg um das Drei- bis Achtfache. Diese Ergebnisse bedürfen noch weiterer Bestätigung durch Doppelblindstudien.

In jedem Fall ist eine Überprüfung der Erklärungsmodelle zur Wirkweise von Neuroleptika im allgemeinen durch die konträren Effekte von Metoclopramid im präklinischen und klinischen Bereich einerseits und

innerhalb anerkannter Rezeptormodelle andererseits notwendig geworden.

2.2. Tiaprid

2.2.1. Pharmakologisches Profil

Wie bei Metoclopramid handelt es sich bei Tiaprid um ein Orthopramid mit ausgeprägter antiemetischer Wirksamkeit (ROPERT et al. 1979, zit. n. PESELOW et al. 1982). Im Tierversuch antagonisiert diese Substanz in hohen Dosen ebenfalls die durch Amphetamin und Apomorphin induzierten Bewegungsstereotypen, ein Hinweis auf die Fähigkeit, zerebrale Dopaminrezeptoren zu hemmen. Im Gegensatz zu Metoclopramid vermag Tiaprid jedoch auch in höheren Dosen keine Katalepsie auszulösen, dies wird als eine für Tiaprid typische selektive Wirkung innerhalb striärer Strukturen interpretiert (COSTALL et al. 1978). Entsprechend inhibiert Tiaprid im Tierversuch die durch Dopamininjektion in das Corpus striatum ausgelösten perioralen Dyskinesien, ohne die allgemeine Motorik der Tiere stärker zu beeinflussen (COSTALL et al. 1977, zit. n. RUST 1983). Wie für Metoclopramid konnte auch für Tiaprid keine Selektivität bzgl. eines bestimmten dopaminergen Rezeptortyps ermittelt werden (PUECH et al. 1978), da sowohl prä- wie auch postsynaptische Wirkungen aufgezeigt werden konnten.

2.2.2. Klinisches Profil

Insofern die antipsychotische Wirkung einer Droge in Verbindung mit der Beeinflussung des mesolimbischen Systems gebracht wird, die für Tiaprid nicht nachgewiesen werden konnte, wird hier vor allem ein spezifi-

sches antidyskinetisches Potential postuliert. In der Psychiatrie fand Tiaprid Anwendung bei extrapyramidal-motorischen Störungen, verursacht durch neuroleptische Langzeittherapie (RUST 1983), in der Geriatrie in Fällen seniler Agitation und bei durch chronischen Alkoholismus bedingten motorischen Störungen (PESSELOW 1982).

Bei den wenigen zur Verfügung stehenden klinischen Studien handelt es sich um offene, keiner Standardisierung unterworfenen Beobachtungen, denen zufolge Tiaprid einen positiven Einfluß auf Bewegungsunruhen haben soll (PESSELOW 1982, RUST 1983). Tiaprid scheint - ähnlich wie Metoclopramid - keine sedierende Wirkung zu haben (JENNER et al. 1979).

2.3. Sulpirid

2.3.1. Pharmakologisches Profil

Sulpirid, aus der Gruppe der Orthoanisamide, gehört zu den bisher am eingehendsten untersuchten Benzamiden. Wie die anderen hier zur Diskussion stehenden Derivate dieser Substanzklasse ist auch Sulpirid ein potentes Antiemetikum, das sowohl zentral wie auch peripher (Magen-Darm-Trakt, Herz-Kreislauf-System) Dopaminrezeptoren zu antagonisieren vermag. Im gastroenterologischen Bereich fand es auf Grund seiner antiulzerösen Eigenschaften Anwendung (vgl. MIELKE et al. 1977). Im Gegensatz zu den klassischen Neuroleptika und zu Metoclopramid hemmt diese Substanz die durch Apomorphin induzierten Stereotypen nicht bzw. nur schwach; ebenso wenig löst sie eine Katalepsie aus (TAGLIAMONTE et al. 1975). Dies obwohl eine Erhöhung des Dopaminumsatzes beobachtbar ist, der, ebenso wie die Katalepsie, als Ausdruck der Dopaminrezeptorblockade angesehen wird

(BERGER et al. 1978). Striäre, vor allem aber mesolimbische - wie der stark erhöhte Dopamin-turnover hier anzeigt - Bahnen sind durch Sulpirid beeinflussbar, was auch die Hemmung lokomotorischer Hyperaktivität erkennen läßt (COSTALL et al. 1978). Diese Wirkung ist allerdings geringer als bei Haloperidol (PUECH et al. 1978). Nicht nur die postsynaptischen, sondern auch präsynaptische Dopaminrezeptoren sollen durch Sulpirid - zumindest innerhalb einer bestimmten Dosisreihe - blockiert werden. Die Ergebnisse der Untersuchungen von PUECH et al. (1978) legen sogar eine stärkere selektive Wirkung von Sulpirid auf präsynaptische Rezeptoren nahe, was Sulpirid ebenfalls von den klassischen Neuroleptika unterscheiden würde, die solche Selektivität nicht aufweisen. Darüber hinaus hebt sich Sulpirid von diesen durch seine Wirkungslosigkeit auf das dopamin-sensitive Adenylat-Zyklase-System ab, dessen Effekte nicht inhibiert werden (TRABUCCHI et al. 1975) und das als Mediator postsynaptischer Dopaminwirkungen angesehen wird (BERGER et al. 1978).

Die Gesamtheit dieser Beobachtungen legt für manche Autoren die Annahme nahe, daß Sulpirid eine bestimmte Subpopulation postsynaptischer Dopaminrezeptoren beeinflusst (JENNER et al. 1979, SPANO et al. 1979). In ihrer Übersichtsarbeit zur Pharmakologie von Sulpirid betonen O'CONNOR et al. (1982) jedoch auch die Bedeutung der geringen Fettlöslichkeit von Sulpirid, die das Eindringen ins ZNS nur beschränkt ermöglicht. Sie sehen darin eine Erklärung für die Diskrepanz zwischen antiemetischer Wirkung und gesteigerter PRL-Sekretion einerseits und dem vergleichsweise schwachen Effekt innerhalb der Blut-Liquorschranke, der in den Verhaltensmodellen zum Ausdruck kommt (ebd., S. 190).

2.3.2. Klinisches Profil

Im klinischen Bereich wurden eine Vielzahl von teils offenen, teils aber auch doppelblind angelegten Studien mit Sulpirid durchgeführt. Gegenstand der Untersuchungen war vor allem die Wirkung auf psychotische Zustandsbilder und Depressionen. Daneben wurde auch der Einfluß auf neurotische Symptome (vgl. PESELOW et al. 1982) sowie beispielsweise die Einsatzmöglichkeiten von Sulpirid in der Therapie verhaltensgestörter (ECKMANN et al. 1975) und autistischer Kinder (WALLIS et al. 1979) untersucht.

Das Wirkungsspektrum von Sulpirid in der Klinik soll dosisabhängig sein: In niedrigen Dosen verabreicht, überwiegen eher angstlösende, sedierende und entspannende Effekte (antidepressiver Bereich), in hoher Dosierung - im Indikationsbereich der Neuroleptika - klingt das psychotische Krankheitsgeschehen ab, ohne daß Vigilanz und Agitiertheit stärker beeinflußt werden (SUTTER et al. 1976). Dabei werden die hemmungs- und depressionslösenden Effekte auf die Blockade präsynaptischer dopaminergere Rezeptoren zurückgeführt (verstärkte Dopaminfreisetzung aus präsynaptischen Nervenendigungen), die antipsychotische Wirksamkeit hingegen auf die Hemmung spezifischer postsynaptischer Rezeptortypen (s. o. PUECH et al. 1978).

Während offene Studien an Schizophrenen die geringe Häufigkeit anticholinergere, sedativer und extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen in Entsprechung zu dem oben dargestellten pharmakologischen Profil betonen (vgl. hierzu die Übersichtsarbeit von PESELOW et al. 1982), konnten Doppelblindstudien mit Referenzmedikation und standardisierten Meßverfahren diese Eindrücke nicht bestätigen.

So konnten EDWARDS et al. (1980) keinen statistisch

signifikanten Unterschied im Vergleich mit Trifluoperazin hinsichtlich der extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen feststellen. Die klinische Wirksamkeit von Sulpirid ist mit der von Trifluoperazin vergleichbar. Auch CASSANO et al. (1975) berichten, daß unerwünschte Nebenwirkungen in der mit Sulpirid behandelten Patientengruppe mit gleicher Häufigkeit auftraten wie in der Haloperidolgruppe, wenngleich hier eine Antiparkinsonbehandlung öfter erforderlich wurde. Die therapeutische Effektivität von Sulpirid ergab keinen signifikanten Unterschied zu der von Haloperidol.

In einer vergleichbaren Doppelblindstudie an schizophrenen Langzeitpatienten mit Haloperidol als Referenzmedikation bestätigten RAMA RAO et al. (1981), daß die therapeutische Aktivität von Sulpirid der von Haloperidol entspricht. Sie konnten auch einen Rückgang extrapyramidalmotorischer Symptomatik unter Sulpirid beobachten, der allerdings nicht das Niveau statistischer Signifikanz erreichte.

Die Wirksamkeit von Sulpirid als Antidepressivum kann noch nicht als endgültig abgesichert angesehen werden (vgl. PESELOW 1982 sowie BENKERT et al. 1980 und BENKERT et al. 1983). AYLWARD et al. (1981) führten eine der wenigen Doppelblindstudien zur Behandlung der Depression mit Sulpirid durch. Sie stellten eine therapeutische Äquivalenz zwischen Sulpirid und Amitriptylin fest, wobei die Besserung depressiver Neurosen unter Sulpirid ausgeprägter war als die depressiver Psychoosen. Während bei Amitriptylin die anticholinergen Nebenwirkungen überwogen, wurden nur bei Sulpirid extrapyramidalmotorische Effekte beobachtet.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen sei abschließend noch bemerkt, daß Sulpirid ebenso wie die anderen hier diskutierten Benzamide eine erhebliche Steigerung des PRL-Spiegels sowie eine Senkung der STH-Werte bewirkt.

2.4. Sultoprid

2.4.1. Pharmakologisches Profil

Sultoprid nimmt strukturell eine Mittelstellung zwischen Sulpirid und Amisulprid ein. Die Fragestellung, ob der Sulfamidrest in Stellung 5 bei Sulpirid verantwortlich sei für dessen spezifische Wirkung, führte zur Entwicklung von Sultoprid, bei dem dieser Sulfamidrest durch eine Alkyl-Sulfonyl-Gruppe ersetzt wurde (LAVILLE et al. 1976), die auch noch bei Amisulprid erhalten ist, das sich allerdings noch durch die zusätzliche Aminogruppe in Stellung 4 von Sulpirid und Sultoprid unterscheidet.

Sultoprid zeichnet sich ähnlich wie die vorgenannten Substanzen durch eine geringe Toxizität - niedriger als diejenige von Sulpirid - aus sowie durch die antiemetische Potenz. Das pharmakologische Profil unterscheidet sich von Sulpirid, da Sultoprid bei der Ratte kataleptogen wirkt und die durch Apomorphin und Amphetamin induzierten Stereotypien antagonisiert, wenngleich diese Aktivität wesentlich schwächer ausgeprägt ist als dies bei Haloperidol oder Chlorpromazin (LAVILLE et al. 1976) der Fall ist. Bei der Maus wird durch Sultoprid die Spontanmotilität gehemmt, was als Hinweis auf sedierende Eigenschaften anzusehen ist (ebd.). Auch in seiner endokrinotropen Wirkung unterscheidet sich Sultoprid von Sulpirid durch schwächere Wirkung: ein Einfluß auf das Wachstum der Brustdrüse bei der Ratte konnte nicht beobachtet werden (TUCHMAN-DUPLESSIS et al. 1976).

HOPF et al. (1978) verglichen die Pharmakokinetik von Sulpirid und Sultoprid. Dabei ist bemerkenswert, daß Sultoprid zu einem wesentlich höheren Prozentsatz metabolisiert wird (58 %) als Sulpirid (26 %) und auch

wesentlich leichter die Blut-Liquorschranke passiert, was in Übereinstimmung mit der kataleptogenen Wirkung und dem Apomorphinantagonismus auf Stereotypien steht. PUECH et al. (1978) konnten für Sultoprid keine selektive Wirkung an dopaminergen Rezeptoren feststellen und ordnen es einer Reihe von Metoclopramid, Tiaprid und Haloperidol zu. HOPF et al. (1978) führen die beobachtbaren Unterschiede zwischen Sultoprid und Sulpirid auf die höhere Fettlöslichkeit von Sultoprid zurück.

2.4.2. Klinisches Profil

Im klinischen Bereich zeichnet sich Sultoprid entsprechend seinem pharmakologischen Profil durch eine im Vergleich zu Sulpirid wesentlich ausgeprägtere sedierende Wirkung und durch die erhebliche Häufigkeit extrapyramidalmotorischer Begleiterscheinungen aus. Auf Grund dieser Eigenschaften stehen akute Zustände psychomotorischer Erregung (Manien, delirante Zustände) im Zentrum des Indikationsbereichs. Eine Erhaltungstherapie erscheint auf Grund der Nebenwirkungen nicht wünschenswert (vgl. MARIE-CARDINE et al. 1976). Klinische Überwachung ist auch erforderlich, da unter Sultoprid nicht selten plötzliche Stimmungsumschläge im Sinne depressiver Reaktionen beobachtet wurden (vgl. GUILMOT et al. 1976, PLANCHE 1976).

Die wenigen Untersuchungen zu Sultoprid sind nahezu ausschließlich offene Studien, die nur grobe Eindrücke vermitteln (vgl. PESELOW et al. 1982 sowie die o.g. Autoren). CAROLI et al. legten auf dem 7. Weltkongreß der WPA in Wien 1983 die Ergebnisse einer Doppelblindstudie - allerdings auf der Basis globaler Einschätzungen - vor. Die Wirksamkeit von Sultoprid wurde hier in der psychiatrischen Akutsituation mit

der von Haloperidol verglichen (s. hierzu auch CAROLI et al. 1979), wobei der schnelle Wirkungseintritt von Sultoprid dem von Haloperidol entsprach. Der Einfluß auf Halluzination von Haloperidol war jedoch signifikant größer. Bzgl. der Vigilanz wirkten beide Präparate ähnlich sedierend. Eine endgültige Einschätzung der Wirkungen und des Anwendungsgebietes von Sultoprid steht noch aus.

2.5. Amisulprid

2.5.1. Pharmakologisches Profil *)

Amisulprid (Prüfbezeichnung Dan 2163), ein Derivat von Sultoprid, wurde 1978 von JUSTIN-BESANÇON et al. vorgestellt. Wie Sulpirid weist auch Amisulprid eine Dissoziation der Affinität gegenüber sog. Dopamin- D_1 - und D_2 -Rezeptoren auf. Dabei ist die Affinität zu D_2 -Rezeptoren in Präparaten des Rattenstriatums besonders ausgeprägt und größer als diejenige von Sultoprid und Sulpirid. Ebenso wenig wie diese beiden Substanzen hemmt Amisulprid die dopaminabhängige Adenylat-Zyklase striärer Strukturen, was mit dem vermuteten selektiven Verhalten gegenüber D_2 -Rezeptoren im Einklang steht. Weiter besteht eine relativ hohe Affinität zu α_2 -adrenergen Rezeptoren, die der von Sultoprid entspricht und über derjenigen Sulpirids liegt. Die Noradrenalin-freisetzung an Synaptosomen des Rattenhirns wird auf einen Antagonismus von Amisulprid gegenüber präsynaptischen α_2 -adrenergen Rezeptoren zurückgeführt.

*) Bei den im folgenden dargestellten Daten handelt es sich um die Ergebnisse bisher noch größtenteils unveröffentlichter Untersuchungen. Der Fa. Schürholz sei für die Überlassung der Unterlagen gedankt.

In vivo Untersuchungen bei der Ratte ergaben eine - verglichen mit Sulpirid - höhere Aktivität von Amisulprid an mesolimbischen Dopaminrezeptoren und eine Erhöhung des Dopamin-turnovers.

In den Verhaltensmodellen erweist sich, daß Amisulprid nur in hohen Dosen (80 mg/kg) eine deutliche Reduktion der spontanen Motilität der Maus bewirkt. Es steht damit Sulpirid näher, das kaum einen Einfluß auf die Spontanmotilität hat, und im Gegensatz zu Sultoprid, das stark sedierend wirkt. In niedrigen Dosen (bis zu 5 mg/kg) wird die motorische Aktivität von Ratten gesteigert. Ähnlich wie Sulpirid weist Amisulprid selbst in höchster Dosierung (200 mg/kg) keinen kataloptogenen Effekt auf.

Nur in hohen Dosen über 30 mg/kg antagonisiert Amisulprid apomorphin-induzierte Stereotypien, obwohl - wie dies auch von den anderen substituierten Benzamiden bekannt ist - periphere Zentren wie das Brechzentrum, die hypothalamische Region und hypophysäre Funktionen schon in sehr niedrigen Dosen antagonisiert werden. Diese Diskrepanz ist bei Amisulprid noch ausgeprägter als bei Sulpirid, wodurch es sich noch schärfer von den klassischen Neuroleptika abhebt. Wie noch unveröffentlichte Untersuchungen von HOPF und DROSS (zit. n. MANN et al. 1984) aufzeigen, ist Amisulprid besser als Sulpirid in der Lage, die Blut-Hirnschranke zu passieren. Stärkste Anreicherungen waren bei diesen Studien am Rattenhirn im Hippocampus und Corpus Striatum zu finden.

Mit den Antidepressiva teilt Amisulprid die Eigenschaft in niedriger Dosierung, die durch hohe Apomorphindosen induzierten Kaubewegungen der Maus zu potenzieren.

Andere Neurotransmitter bleiben von Amisulprid unbeeinflusst: weder ein anticholinerg noch ein antiserotoninerg Effekt waren - wie bei Sulpirid - beobachtbar. Amisulprid wirkt nicht kardiotoxisch und beeinflusst nur leicht den peripheren Gefäßwiderstand. Die endo-

krinologischen Eigenschaften entsprechen denen der anderen Benzamide: Im Vordergrund steht eine ausgeprägte Anhebung der PRL-Sekretion.

Die oben dargestellten Eigenschaften legen den Schluß nahe, daß Amisulprid in niedriger Dosierung über ein aktivierendes Potential verfügt, was auf einen Indikationsbereich bei psychomotorischer Hemmung bzw. bestimmten Formen der Depression verweisen könnte. In höheren Dosen läßt der antidopaminerge Effekt antipsychotische Eigenschaften erwarten, mit geringerer Wirkung auf das EPMS als dies bei Sulpirid der Fall ist.

2.5.2. Klinisches Profil

Die klinischen Erfahrungen mit Amisulprid wurden bisher überwiegend in Frankreich an ca. 700 Patienten in offenen Untersuchungen gesammelt (BORNSTEIN 1978). Dabei erwies sich eine antipsychotische Wirksamkeit bei schizophrenen und manischen Patienten, ohne daß extrapyramidalmotorische Störungen in Erscheinung traten. Dies läßt die Hoffnung zu, daß auch bei Langzeitbehandlungen mit Amisulprid nicht mit sog. Spätdyskinesien zu rechnen ist. Die bisher sehr globalen Einschätzungen der therapeutischen Effektivität und Verträglichkeit dieses Präparats erlauben jedoch noch keine Spezifizierung der bisher gemachten Annahmen zur Wirkweise.

Neben der im folgenden noch eingehend diskutierten Doppelblindstudie von KLEIN et al. (1983) stellten auch GRÜNBERGER et al. auf dem 7. Weltkongreß der WPA die Ergebnisse einer placebokontrollierten Doppelblindstudie vor, die die Bestimmung der Pharmakokinetik und -dynamik von Amisulprid mittels PharmakoeEG und Psychometrie zum Ziel hatte. Zehn gesunde Probanden erhielten in wöchentlichen Intervallen in

randomisierter Zuordnung orale Gaben von Placebo, 50 mg Imipramin, 50 mg Desimipramin sowie 12,5 mg, 25 mg, 50 mg und 100 mg Amisulprid. Sowohl der Plasmaspiegel wie auch der Zeitpunkt maximaler Plasmakonzentration wiesen große interindividuelle Variabilität auf (bis zum 4-7 fachen innerhalb einer Dosisgruppe; 1-6 Stunden nach Einnahme). Die Halbwertszeit über alle Dosisgruppen lag bei ca. 5 Stunden.

Die Power-Spektrum-Analyse des insgesamt uneinheitlichen Pharmako-EEGs ergab für 12,5 mg und 25 mg im Vergleich zur Placebomedikation geringe bis mäßige Veränderungen i.S. einer Zunahme der Delta- und Theta-Aktivität sowie einer Abnahme der Alpha-Aktivität. GRÜNBERGER et al. zufolge besteht eine Ähnlichkeit mit bekannten Profilen von Antidepressiva des Imipramintyps. Auch niedrige Dosen Sulpirid (50-200 mg) beeinflussen das EEG in vergleichbarer Weise. In der höheren Dosisreihe waren diese Veränderungen nur gering ausgeprägt und erreichten kaum das Niveau statistischer Signifikanz. In der niedrigen Dosierung bewirkte Amisulprid bei den psychometrischen Tests eine signifikante Steigerung psychomotorischer Aktivität, eine Anhebung der kritischen Flicker-Frequenz und Pupillenerweiterung. Bei 25 mg war eine Verkürzung der Reaktionszeit und Verringerung der Affektivität auf der v. ZERSSEN Stimmungsskala beobachtbar. Auch bei Sulpirid konnten die o.g. Autoren in der niedrigen Dosierung (50 mg) eine signifikante Steigerung psychomotorischer Aktivität beobachten. Die 50 mg und 100 mg Dosen Amisulprid ließen sedierende bzw. desaktivierende Effekte beobachten, wobei die Untersucher bei der 100 mg Dosis einen Umschlag der Wirkweise des Präparats sehen, die auf die antipsychotische Wirksamkeit bei hoher Dosierung (600 mg) hinweist, jedoch nicht mehr Gegenstand der Untersuchung war.

Nebenwirkungen bzgl. Puls und Blut traten nicht auf. Bei 3 Patienten (12,5 mg), 3 Patienten der 50 mg-Gruppe sowie bei 2 Patienten mit 100 mg traten Herzklopfen, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Unruhe auf, gegenüber einem Patienten mit Kopfschmerzen aus der Placebogruppe.

Eine in Deutschland durchgeführte offene Studie an 14 überwiegend paranoid schizophrenen Patienten (ICD Nr. 295.3) veröffentlichten MANN et al.(1984). Anhand der ALMDP (4 und 5)-Dokumentation sowie der BPRS wurde der Therapieerfolg geschätzt, EPM-Störungen auf der Simpson-Skala festgehalten. Die Dosierung setzte mit 300 mg/d ein und wurde über den Untersuchungszeitraum von 28 Tagen auf 1200 mg/d gesteigert.

3 Patienten fielen aus der Studie, bei einem wurde Medikamentenumstellung erforderlich. Die verbliebenen 11 Patienten zeigten keinerlei laborchemische Veränderungen, tendenzielle EEG-Veränderungen i.S. einer Frequenzsenkung war beobachtbar.

Die t-Test Auswertung ergab über 28 Tage im ALMDP-System (paranoid-halluzinatorisches Syndrom $p \leq 0.001$; depressives Syndrom $p \leq 0.01$; Manie $p \leq 0.001$; Feindseligkeit $p \leq 0.01$) und im BPRS (Denkstörungen, Aktiviertheit, ängstlich-depressives Syndrom, Feindseligkeit $p \leq 0.01$). Keinerlei Besserung konnte bzgl. des apathischen Syndroms (ALMDP) sowie im Anergie Syndrom (BPRS) gefunden werden.

Obwohl Störungen des EPMS i.S. eines Parkinsonoids im allgemeinen nur leicht waren, zeigten insgesamt 4 Patienten EPM-Symptome, die denen bei klassisch neuroleptischer Therapie entsprachen. Insofern konnten sich MANN et al. nicht den aus pharmakologischen Tests sich ergebenden Erwartungen besonders niedriger EPMS-Nebenwirkungen anschließen, ebenso wenig den Ergebnissen BORENSTEINS, der unter 74 Patienten nur 1 solchen

Fall erwähnt.

Eine Einschränkung der Aussagekraft dieser gründlich durchgeführten Untersuchung ist in der Anlage als offene Studie zu sehen.

Eine ebenfalls in Deutschland durchgeführte offene Studie an 20 Patienten mit schizophrener Psychose stammt von LINDE et al. (1982), wobei die Dosierung nach dem von HAASE (1977, zit. n. LINDE et al. 1982) postulierten Prinzip der "neuroleptischen Schwelle" erfolgte, das jedoch angesichts der neueren Entwicklungen der pharmakologischen Forschung auf dem Gebiet der Psychiatrie obsolet erscheint (vgl. hierzu BENKERT und HIPPIUS 1980), insbesondere da es sich bei Amisulprid um ein Präparat handeln soll, bei dem trotz der antipsychotischen Wirkung eine geringere Beeinflussung des EPMS erwartet wird. So variierte denn auch die individuell verabreichte Dosis von 100 mg/d bis zu 1200 mg/d. Der Schweregrad der Erkrankung wurde bei 19 Patienten als deutlich bis extrem schwer eingestuft, bei einem als mäßig. 16 der Patienten litten an paranoid-halluzinatorischen Psychosen, 4 wurden als hebephren diagnostiziert. Nach dreiwöchiger Behandlung wurden 4 Patienten immer noch als deutlich krank bis extrem schwer beurteilt, 7 Patienten mäßig und 7 als fast beschwerdefrei angesehen (2 Patienten fielen aus der Studie).

An Nebenwirkungen beobachteten die Untersucher bei einem Patienten (500 mg) Müdigkeit, bei einem orolaryngeale Dyskinesien, bei 3 Patienten Schwindelgefühle und bei jeweils einem Patienten Fingertremor, Mundtrockenheit und Magenbeschwerden. Also waren insgesamt 7 der 20 Patienten von diesen Nebenwirkungen betroffen. Bei 18 Patienten waren feinmotorische extrapyramidale Symptome (Handschriftentest) registrierbar. 1 Patient mußte am 16. Tag die Therapie wegen Verschlechterung der Symptomatik abbrechen. Die den betroffenen Patienten

jeweils verabreichte Dosis wurde nicht angegeben. Dennoch verweisen auch diese Ergebnisse wie die von KAMN et al. (1984) auf eine - entgegen den auf Grund pharmakologischer Tests ausgebildeten Erwartungen - stärkere Beeinträchtigung des EPMS.

Im nun folgenden Teil sollen die Anlage und Ergebnisse der von KLEIN et al. (1983) durchgeführten Doppelblindstudie dargestellt werden, die die therapeutische Effektivität und die Nebenwirkungen von Amisulprid mit Haloperidol an akut schizophrenen Patienten vergleicht.

3. Aufbau und Anlage der Doppelblindstudie Amisulprid vs. Haloperidol

3.1. Fragestellung

Nach Abschluß der Studie soll zu folgenden Fragen Stellung genommen werden:

- Wie ist die antipsychotische Wirksamkeit von Amisulprid im Vergleich zu Haloperidol einzuschätzen?
- Welche unerwünschten Wirkungen hat Amisulprid, insbesondere auf das EPMS?
- Welcher Zusammenhang besteht zwischen klinischer Wirksamkeit und Plasmaspiegel von Amisulprid bzw. Haloperidol?

3.2. Material und Methode

Die Studie wurde im Zeitraum zwischen Januar und September 1980 an der Psychiatrischen Klinik der Universität München durchgeführt.

3.2.1. Einschlußkriterien

Bei der Erkrankung sollte es sich um akut oder chronisch erkrankte Patienten mit einem paranoid-halluzinatorischen Syndrom handeln. Die Patienten sollten eine akute, produktive Symptomatik bieten. Sowohl neuroleptisch vorbehandelte als auch unvorbehandelte Patienten konnten in die Untersuchung mit einbezogen werden. Weitere Voraussetzung zur Aufnahme in die Untersuchung war ein informiertes Einverständnis.

3.2.2. Ausschlußkriterien

Unter folgenden Bedingungen wurden die Patienten nicht

in die Untersuchung mit einbezogen:

- Schwere körperliche Erkrankungen
- chronischer Alkoholismus, Sucht, Delir
- allergische Erkrankungen (Asthma bronchiale, Medikamentenallergie)
- Möglichkeit einer Schwangerschaft; Frauen im gebärfähigen Alter wurden nur bei negativem Schwangerschaftstest in die Untersuchung einbezogen
- Anfallsleiden

3.2.3. Patientenpopulation

In die Untersuchung wurden 10 Männer und 9 Frauen aufgenommen, die sich wegen ihrer akut auftretenden oder exacerbierten Erkrankung aus dem schizophrenen Formenkreis in stationäre Behandlung begeben mußten. Das Alter der Patienten war zwischen 22 und 64 Jahren, das Durchschnittsalter lag bei 41,2 Jahren.

Es wurden folgende Diagnosen gestellt:

- 2 Patienten ICD.Nr. 295.1
- 1 Patient ICD.Nr. 295.2
- 6 Patienten ICD.Nr. 295.3
- 1 Patient ICD.Nr. 295.4
- 2 Patienten ICD.Nr. 295.6
- 3 Patienten ICD.Nr. 295.7
- 1 Patient ICD.Nr. 291.9
- 1 Patient ICD.Nr. 293.1
- 1 Patient ICD.Nr. 297.0
- 1 Patient ICD.Nr. 297.2

Die Klassifikation erfolgte anhand der 9. Revision der "International Classification of Diagnosis" der WHO.

Die Krankheitsdauer war bei 10 Patienten länger als 5 Jahre, bei 5 Patienten lag sie zwischen 1 und 2 Jahren, bei 4 Patienten zwischen 3 Wochen und 3 Monaten.

Für 7 Patienten war es die erste stationäre Aufnahme, 3 Patienten befanden sich zum 2. Mal in stationärer Behandlung, 5 Patienten wurden bereits das 3. Mal stationär behandelt und für 4 Patienten war es das 4. bis 6. Mal. 8 der 19 Patienten waren neuroleptisch unvorbehandelt.

Untenstehende Tab. 1 gibt einen Überblick über die Anamnesedaten der Patienten beider Gruppen (s. hierzu auch Anhang Teil I: Anamnese und Verlauf, S. 104).

Tab. 1: Anamnesedaten der Patienten

Pat.Nr. Alter Geschl. ICD.Nr. Ersterkr. Stat.Aufn.

Haloperidol-Gruppe

4	55	♀	291.9	1970	3.
7	50	♀	295.7	1968	3.
9	29	♂	295.3	1978	4.
10	54	♀	295.7	1975	2.
12	45	♂	297.0	1979	2.
13	50	♀	295.3	1957	5.
16	61	♀	295.6	1973	3.
17	42	♂	295.3	1979	1.
18	45	♀	295.3	1966	6.
19	22	♂	295.7	1980	1.

Amisulprid-Gruppe

1	26	♂	295.1	1970	4.
2	49	♂	297.2	1970	2.
3	24	♂	295.2	1980	1.
5	34	♀	295.4	1980	1.
6	64	♀	295.3	1973	3.
8	55	♀	295.3	1968	3.
			295.6		
14	24	♂	295.1	1979	1.
15	24	♂	293.1	1980	1.
20	34	♂	295.6	1978	1.
			295.3		

Die allgemeinen körperlichen und neurologischen Untersuchungen, mit Ausnahme extrapyramidalmotorischer Störungen, vor Beginn der Studie zeigten bei allen Patienten weitgehend unauffällige Befunde. 7 Patienten zeigten zu Untersuchungsbeginn Störungen des EPMS:

- Nr. 6: Positive Glabella- und Palmomental-Reflexe; vorbehandelt mit Haloperidol (Amisulpridgruppe)
- Nr. 8: Positiver Palmomental-Reflex; vorbehandelt mit Tranquilizern (Amisulpridgruppe)
- Nr. 9: Positive Orbicularis oris-, Perioral- und Palmomental-Reflexe; vorbehandelt mit Haloperidol (Haloperidolgruppe)
- Nr. 10: Positive Glabella- und Palmomental-Reflexe; unvorbehandelt (Haloperidolgruppe)
- Nr. 16: Positiver Orbicularis oris-Reflex; vorbehandelt mit Aponal (Haloperidolgruppe)
- Nr. 17: Positiver Palmomental-Reflex; unvorbehandelt (Haloperidolgruppe)
- Nr. 20: Positiver Glabella-Reflex; unvorbehandelt (Amisulpridgruppe)

9 Patienten zeigten bei Untersuchungsbeginn ein Parkinson-Syndrom in leichter bis mittlerer Ausprägung. Patient Nr. 20 zeigte einen starken Tremor.

- Nr. 5: Tremor (Amisulpridgruppe)
- Nr. 7: Rigor und Akinese (Haloperidolgruppe)
- Nr. 8: Tremor (Amisulpridgruppe)
- Nr. 10: Rigor und Akinese (Haloperidolgruppe)
- Nr. 12: Tremor (Haloperidolgruppe)
- Nr. 16: Tremor (Haloperidolgruppe)
- Nr. 18: Tremor (Haloperidolgruppe)
- Nr. 19: Tremor (Haloperidolgruppe)
- Nr. 20: Rigor, Tremor und Akinese (Amisulpridgruppe)

(vgl. hierzu auch Tab. 4: Parkinsonoid, S.49 sowie Tab. 5: Primitivreflexe, S. 51).

3.3. Behandlungsplan

3.3.1. Dauer der Behandlung

Die Dauer der medikamentösen Behandlung sollte 28 Tage betragen. Bei unzureichendem Erfolg oder bei Verschlechterung wurde die Untersuchung vorzeitig beendet.

Alle Patienten, die mit Amisulprid behandelt wurden, beendeten die Untersuchung nach 28 Tagen. 5 der Patienten, die mit Haloperidol behandelt wurden, mußten die Untersuchung vorzeitig beenden. Gründe für den vorzeitigen Abbruch waren:

- Nr. 9: Patient klagt über innere und äußere Unruhe, verweigert weitere Medikamenteneinnahme; Abbruch Tag 8
- Nr. 10: Anhaltende Tachykardie; Abbruch Tag 9
- Nr. 12: Patient verweigert Medikamenteneinnahme; Abbruch Tag 10
- Nr. 18: Keine Besserung der Symptomatik; Abbruch Tag 20
- Nr. 19: Verschlechterung der Symptomatik; Abbruch Tag 12

3.3.2. Dosierung

Die Patienten erhielten von Tag 0 bis einschließlich Tag 8 entweder 1/2 mg Haloperidol pro kg Körpergewicht bzw. 10 mg Amisulprid pro kg Körpergewicht.

Von Tag 8 bis zum Untersuchungsende wurde die Dosis reduziert auf 1/4 mg Haloperidol pro kg Körpergewicht bzw. 5 mg Amisulprid pro kg Körpergewicht.

Die Dosierung wurde als einmalige Tagesgesamtdosis um 17.00 Uhr verabreicht. Bei nicht ausreichender Wirkung oder bei unerwünschten Nebenwirkungen war es möglich, die Dosis wieder zu erhöhen. Es sollte jedoch im Hinblick auf die pharmakokinetische Fragestellung versucht werden, eine konstante Dosierung aufrechtzuerhalten. Beide Substanzen standen in Tropfenform zur Verfügung.

3.3.3. Zusatzmedikation

Zur Sedierung und/oder als Schlafmedikation konnte Chloraldurat und Valium verabreicht werden. Bei Auftreten extrapyramidalmotorischer Störungen konnte Akineton verordnet werden. Die Applikation anderer Psychopharmaka war nicht gestattet.

3.4. Untersuchungsplan

Bei jedem an der Untersuchung teilnehmenden Patienten wurde der psychopathologische Befund, die extrapyramidalmotorischen Erscheinungen, Laborstatus sowie Sonderuntersuchungen wie Puls, Blutdruck, EKG, C-EEG, Gewicht, Plasmaspiegel und Serum-Prolaktin nach einem bestimmten Zeitplan festgestellt.

3.4.1. Dokumentation der Psychopathologie

Psychopathologische Veränderungen während des Therapieverlaufs wurden anhand des AMDP-Systems (Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie, 1981) und der BPRS-Scale (OVERALL und GORHAM, 1962) erfaßt. Der Patient wurde immer vom gleichen

Untersuchungsarzt an den Tagen 0, 2, 4, 7, 14, 21 und 28 bzw. bei Abbruch der Untersuchung geratet.

3.4.2. Dokumentation der Störungen des EPMS

Die Erhebung des extrapyramidalmotorischen Befundes nach den Untersuchungsskalen von WEBSTER und SIMPSON erfolgte ebenfalls an den Tagen 0, 2, 4, 7, 14, 21 und 28 bzw. bei Abbruch der Untersuchung vom jeweiligen Rater-Arzt.

3.4.3. Sonderuntersuchungen

Bei den in die Studie einbezogenen Patienten wurden folgende zusätzliche Untersuchungen durchgeführt:

- Messung von Puls und Blutdruck täglich
- EKG an den Tagen 0, 7, 28
- C-EEG (Power-Spektrum-Analyse) an den Tagen 0, 7, 28.

3.4.4. Laborparameter

- An den Tagen 0, 14 und 28 wurde PRL im Plasma bestimmt
- an den Tagen 0, 7, 14 und 28 wurde die Blutroutine einschließlich Erythrozyten, Leukozyten, Hb, Hk, GPT, Cholinesterase, Gamma-GT, Kreatinin sowie Eiweiß und Glukose im Urin abgenommen.
- An den Tagen 1, 2, 3, 7, 14, 21 und 28 wurde Blut zur Plasmaspiegelbestimmung von Haloperidol bzw. Amisulprid abgenommen.

3.5. Untersuchungsmethoden

3.5.1. Die AMP-Dokumentation

Mit Hilfe der standardisierten Untersuchungsbögen AMP 3 und 4 wurden vom Rater-Arzt der psychopathologische und somatische Befund des Patienten erfaßt. Die auf dem AMP 3-Bogen aufgeführten psychopathologischen Merkmalsdefinitionen basieren auf der klassisch-deskriptiven Psychopathologie. Er enthält die wichtigen Merkmale endogener und körperlich begründbarer Psychosen sowie neurotischer Erkrankungsbilder. Der AMP 4-Bogen erfaßt nicht nur den somatischen Befund, sondern auch körperliche Beschwerden und Störungen, die ebenso gut Ausdruck psychopathologischer Symptomatik sein können. Dadurch wird eine differenzierte Erfassung psychopathologischer Profile ermöglicht. Die Einzelsymptome lassen sich zu folgenden Syndromen zusammenfassen: Halluzinatorisches Syndrom, Hostilitätssyndrom, Manisches Syndrom, Somatisch-depressives Syndrom, Paranoides Syndrom, Katatonies Syndrom, Retardiert-depressives Syndrom, Psychoorganisches und Neurologisches Syndrom (vgl. HELMCHEN, 1975).

3.5.2. Die BPRS-Dokumentation

Anhand eines halbstrukturierten Interviews wurde mittels der BPRS-Rating Scale die Psychopathologie auf einer Skala von 0 bis 7 eingestuft. Die Auswertung dieser Skala erfolgte, indem anhand eines Gesamtscores der Verlauf beurteilt werden konnte. Zum anderen lassen sich durch Summierung verschiedener Einzelitems faktorenanalytisch Subskalen ermitteln, durch die der Verlauf der Psychopathologie detaillierter erfaßt werden kann. Die BPRS-Dokumentation dient als

zuverlässiges Instrument globaler Einschätzungen psychopathologischer Veränderungen. Sie beinhaltet insgesamt 5 Subskalen, die sich folgendermaßen zusammensetzen:

Subskala "Angst, Depression": Körperbezogenheit, Angst, Schuldgefühl, Depression

Subskala "Anergie": emotionale Zurückgezogenheit, Antriebsminderung, affektive Abstumpfung, Verflachung, Desorientiertheit

Subskala "Denkstörungen": Verfall der Denkprozesse, Größenerleben, ungewöhnliche Denkinhalte

Subskala "Aktivierung": Gespanntheit, Manieriertheit, Erregung

Subskala "Feindseligkeit, Mißtrauen": Feindseligkeit, Mißtrauen, paranoide Inhalte, mangelnde Kooperation.

3.5.3. Die EPMS-Dokumentation

Unter "Neurologische Befunde" wurden die Bizeps-, Trizeps-, Patellar- und Achillessehnenreflexe, ferner das Babinski-Zeichen, Fuß- und Patellarklonus, Glabella-Reflex, Orbicularis oris-Reflex und Palmomentallreflex beurteilt; unter "Dyskinesien" war zu differenzieren zwischen Zungen-, Schlund-, Hals-, Rumpf- und Extremitätendyskinesien. Darüberhinaus wurden die verschiedenen Tremorformen wie Haltungs-, Ruhe-, Intentions-, und vegetativer Tremor sowie die Akathisie dokumentiert.

In der WEBSTER-Rating-Scale werden die Kriterien Bradikinese der Hände, Rigidität, Haltung, Mitschwingen der Arme, Gang, Tremor, Facies, Seborrhoe, Sprache und Selbständigkeit ebenfalls von 0 bis 3 geschätzt.

Bei der SIMPSON-Skala werden die 10 Merkmale Gang, Tremor, Armfall, Rigor der Schulter, Ellbogen, Handgelenk, Speichelfluß, Glabella-Reflex, Beinpendeln und Kopffall untersucht und je nach Ausprägung von 0 bis 4 skaliert. Die Befunde beider Skalen wurden tabellarisch aufgeschlüsselt (vgl. Tab. 4: Parkinsonoid, S. 49).

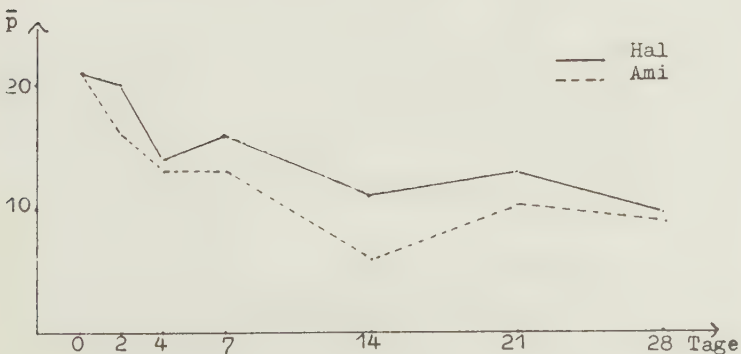
4. Die Ergebnisse der Doppelblindstudie Amisulprid vs. Haloperidol

4.1. Die Ergebnisse der AMP-Dokumentation

Die AMP 3 und AMP 4-Bögen (psychischer und somatischer Befund) wurden statistisch ausgewertet. Einerseits wurden die Syndrome, andererseits die Einzelsymptome betrachtet. Die Syndrome wurden vergleichend für beide Gruppen über 7 bzw. 28 Tage varianzanalytisch ermittelt, während die Einzelsymptome für beide Medikamentengruppen getrennt ermittelt wurden. Sehr selten oder gar nicht vorkommende Symptome wurden in der statistischen Berechnung nicht berücksichtigt. Die Zuordnung der Einzelmerkmale der AMP 3 und 4-Bögen zu den 12 Syndromen (s. S. 28, 3.5.1.) erfolgte nach ANGST et al. (1967).

Das folgende Abb. 1 gibt den Verlauf des AMP 3-Gesamtscores beider Gruppen innerhalb des gesamten Behandlungszeitraums über 28 Tage wieder.

Abb. 1: Vergleich der AMP 3-Gesamtscores (28 Tage)



4.1.1. Signifikante Syndrome (über 28 Tage)

Folgende Syndrome zeigten zwischen dem Tag 0 und 28, also über den gesamten Untersuchungszeitraum hinweg, für beide Gruppen signifikante Veränderungen. Faktorenanalytisch zeigt sich kein signifikanter Gruppenunterschied weder im Zeitverlauf noch zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten für diese Syndrome. Die statistische Analyse erfolgte nach ANOVA.

Es ist zu beachten, daß die statistische Auswertung der AMP-Syndrome und -Symptome über eine Anzahl von $n = 9$ Amisulprid- und $n = 5$ Haloperidol-Patienten läuft, da 5 dieser Patienten die Untersuchung vorzeitig beendeten (s. 3.3.1., S. 27).

Die graphische Darstellung des Verlaufs der signifikanten Syndrome ist im Anhang Teil II nachzuschlagen (S. 112).

Hostilitäts-Syndrom:

In beiden Untersuchungsgruppen zeigte sich eine signifikante Besserung über den gesamten Behandlungszeitraum mit $p \leq 0.001$.

Somatisch-depressives Syndrom:

Beide Gruppen besserten sich signifikant über den Untersuchungszeitraum hinweg: $p \leq 0.0001$. Zu Untersuchungsbeginn bestand ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich dieses Syndroms.

Manisches Syndrom:

Für beide Gruppen ergibt sich eine signifikante Besserung mit $p \leq 0.05$.

Paranoides Syndrom:

Beide Gruppen besserten sich während der Behandlung signifikant: $p \leq 0.0001$.

Katatones Syndrom:

Beide Gruppen zeigten signifikante Besserung: $p \leq 0.001$.

Halluzinatorisch-desintegratives Syndrom:

Beide Gruppen besserten sich signifikant mit $p \leq 0.0001$.

Gehemmt-depressives Syndrom:

Für beide Gruppen zeigte sich eine signifikante Besserung: $p \leq 0.05$.

Psychoorganisches Syndrom

Signifikante Besserung beider Gruppen mit $p \leq 0.05$.

Neurologisches Syndrom:

Für die Amisulprid- und die Haloperidolgruppe zeigte sich über den gesamten Behandlungsverlauf eine signifikante Verschlechterung ($p \leq 0.05$). In der Haloperidolgruppe kommt es vor allem in der ersten Behandlungswoche zu einer Zunahme der neurologischen Symptomatik (s. unten), die sich varianzanalytisch auch noch bei der Analyse des gesamten Behandlungsverlaufs auswirkt.

4.1.2. Signifikante Syndrome (über 7 Tage)

Vergleicht man die Syndrome über die ersten 4 Meßzeitpunkte (Tag 0, 2, 4, 7) und über alle Patienten (10 Haloperidol- und 9 Amisulpridpatienten), so zeigen folgende Syndrome schon bis zum 7. Behandlungstag varianzanalytisch signifikante Veränderung:

Hostilitäts-Syndrom:

Beide Untersuchungsgruppen besserten sich in der 1. Behandlungswoche signifikant: $p \leq 0.01$.

Somatisch-depressives Syndrom:

Zu Untersuchungsbeginn war die Haloperidolgruppe

signifikant schlechter ($p \leq 0.05$). Für beide Gruppen läßt sich für die 1. Woche eine signifikante Besserung ($p \leq 0.001$) ermitteln.

Paranoides Syndrom:

Beide Untersuchungsgruppen zeigen im Verlauf der 1. Behandlungswoche eine signifikante Besserung paranoider Symptomatik ($p \leq 0.0001$), die während des gesamten Behandlungsverlaufs bestehen bleibt (s. oben S. 34).

Gehemmt-depressives Syndrom:

In den ersten 7 Tagen zeigen beide Gruppen eine signifikante Verminderung ($p \leq 0.01$) gehemmt-depressiver Symptomatik, die sich später wieder etwas verringert.

Neurologisches Syndrom:

Innerhalb der ersten 7 Behandlungstage zeigen die Haloperidolpatienten eine signifikante Verschlechterung neurologischer Symptomatik ($p \leq 0.001$).

4.1.3. Signifikante Einzelsymptome (über 28 Tage)

Die statistische Auswertung erfolgte nach dem Q-Test (COCHRAN) und nach dem Mc NEMAR- bzw. Binominal-Test.

4.1.3.1. Psychischer Status (AMP 3)

Folgende Symptome zeigten in der Haloperidolgruppe ($n = 5$) eine signifikante Besserung:

$p \leq 0.01$	Mißtrauisch
$p \leq 0.05$	Beziehungswahn
	Verfolgungswahn
	Affekt inadäquat
$p \leq 0.1$	Systematisierter Wahn
	Antriebsgehemmt
	Suizidtendenzen
	Ambivalenz

In der Amisulpridgruppe (n = 9) besserten sich unten stehende Symptome signifikant:

p ≤ 0.01	Beziehungswahn Wahnstimmung Mangel an Krankheitseinsicht
p ≤ 0.05	Antriebsgehemmt
p ≤ 0.1	Wahnwahrnehmung Wahndynamik Stimmenhören Überwertige Ideen Inkohärenz Manieriert Affektlabil Ängstlich

4.1.3.2. Somatischer Status (AMP 4)

In der Haloperidolgruppe zeigt das Symptom mittel- bis grobschlägiger Tremor im Verlauf der Behandlung eine signifikante Verschlechterung (p ≤ 0.1).

Für die Amisulpridgruppe erreichte keines der körperlichen Symptome ein Signifikanzniveau von p ≤ 0.1.

4.2. Die Ergebnisse der BPRS-Dokumentation

Einen guten Überblick über den Verlauf des psychopathologischen Bildes in Abhängigkeit von der Zeit ermöglicht die Analyse des BPRS-Gesamtscores, der sich durch Addition der Einzelitems ergibt. Die Betrachtung der Subskalen erlaubt eine Differenzierung zwischen den einzelnen Symptomkomplexen. Weiterhin ist der Verlauf jedes einzelnen Patienten beurteilbar.

Fehlende Eintragungen in den BPRS-Bögen wurden durch Mittelung zeitlich benachbarter Werte geschätzt. Bei 5 Patienten wurde die Therapie abgebrochen, ein weiterer Patient der Haloperidolgruppe wurde ambulant weiterbehandelt (21. Tag).

4.2.1. Die BPRS-Werte der Amisulpridgruppe

Die unten stehende Abb. 2 gibt einen graphischen Überblick über den zeitlichen Verlauf der durchschnittlichen Punktwertsumme aller 9 Amisulpridpatienten.

Abb. 2: Zeitlicher Verlauf des BPRS-Gesamtscores für Amisulprid

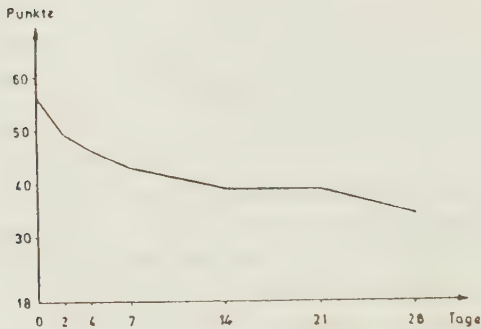
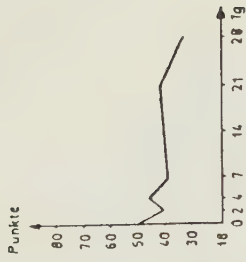
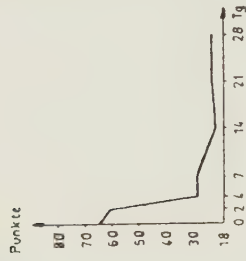


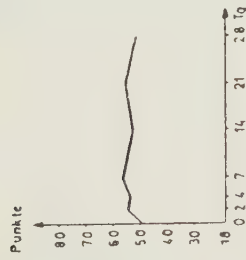
Abb. 3 (S. 39) spiegelt den zeitlichen Verlauf des BPRS-Scores jedes einzelnen mit Amisulprid behandelten Patienten über einen Behandlungszeitraum von 28 Tagen wider.



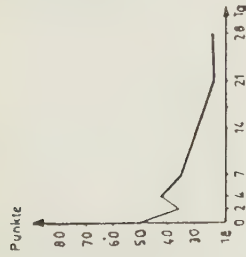
Nr. 6



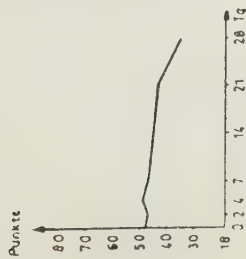
Nr. 5



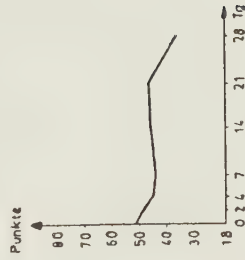
Nr. 3



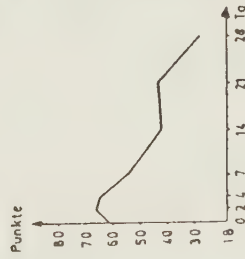
Nr. 2



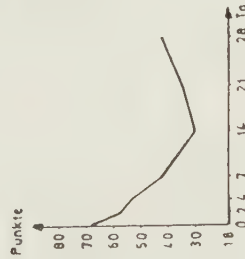
Nr. 1



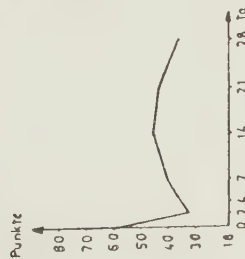
Nr. 20



Nr. 15



Nr. 14



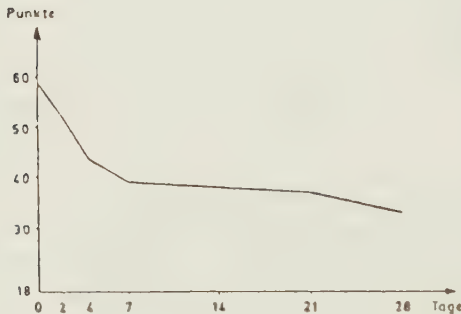
Nr. 8

Abb. 3: BPRS-Verlaufskurven der einzelnen Amisulpridpatienten

4.2.2. Die BPRS-Werte der Haloperidolgruppe

Das folgende Abb. 4 gibt den graphischen Überblick über den zeitlichen Verlauf der durchschnittlichen Punktwertsumme der sich jeweils noch in Behandlung befindlichen Patienten der Haloperidolgruppe. Es liegen also nur bis zum 7. Behandlungstag die Einzelwerte für jeden Patienten vor. Die für spätere Kontrollzeitpunkte berechneten Durchschnittswerte ergeben sich aus den Werten der noch verbliebenen Patienten; insbesondere der letzte dieser Werte (33) ist problematisch, da ihm nur noch 4 Einzelwerte zugrunde liegen.

Abb. 4: Zeitlicher Verlauf des BPRS-Gesamtscores für Haloperidol



Unten stehendes Abb. 5 (S. 41) zeigt den zeitlichen Verlauf des BPRS-Scores jedes einzelnen mit Haloperidol behandelten Patienten bis zum jeweiligen Ende der Behandlung.

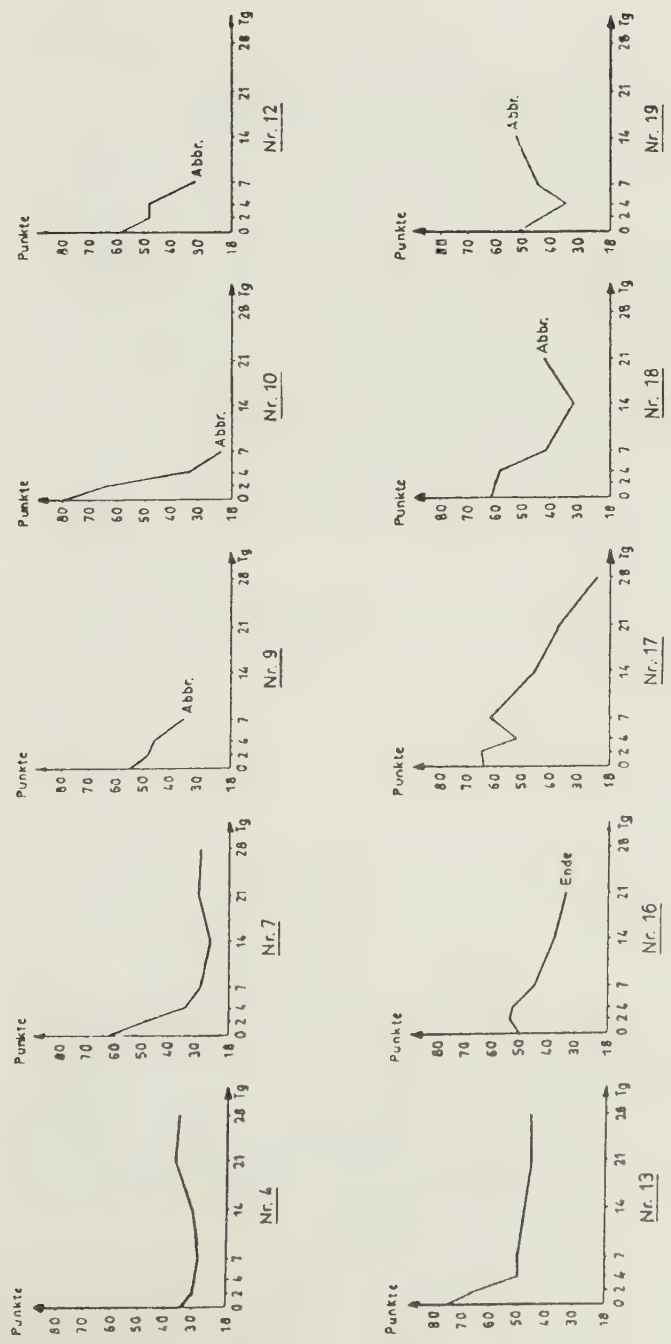


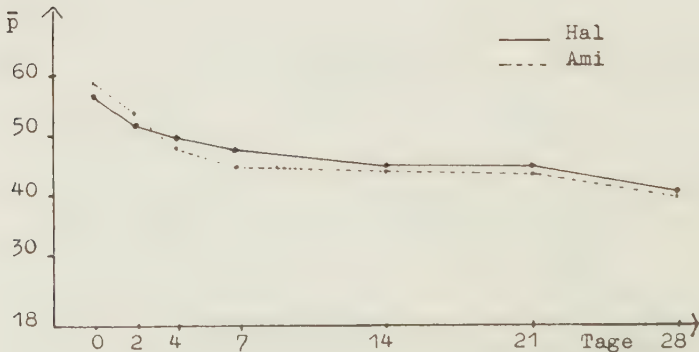
Abb. 5: BPRS-Verlaufskurven der einzelnen Haloperidolpatienten

4.2.3. Vergleich des psychopathologischen Bildes beider Gruppen anhand der BPRS-Skala

4.2.3.1. Vergleich der BPRS-Gesamtscores über 28 Tage

Untenstehendes Abb. 6 zeigt den zeitlichen Verlauf der durchschnittlichen Punktzahl beider Patientenpopulationen über den Behandlungszeitraum von 28 Tagen hinweg. In der ersten Behandlungswoche ist für die Haloperidolgruppe ein etwas stärkerer Rückgang der psychopathologischen Symptomatik zu beobachten. Diese Besserung ist zum großen Teil auf diejenigen Patienten, die die Therapie vorzeitig beendeten, zurückzuführen (s. unten, 5.3., S. 74). Auf Grund dieser Abbrüche läßt sich keine statistische Berechnung über den gesamten Behandlungsverlauf durchführen.

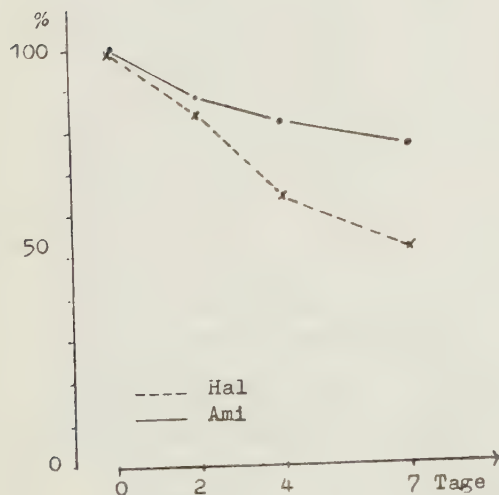
Abb. 6: Vergleich der BPRS-Gesamtscores beider Gruppen (28 Tage)



4.2.3.2. Vergleich der prozentualen BPRS-Werte beider Gruppen über 7 Tage

Auf der untenstehenden Abb. 7 sind die prozentualen Veränderungen der Patienten anhand der mittleren prozentualen Besserung aufgetragen. D.h. für alle 19 Patienten wurde der BPRS-Wert des Tages 0 mit 100 % beurteilt und die Differenz zwischen Tag 0 und Tag 7 (Besserung oder Verschlechterung) prozentual erfaßt.

Abb. 7: Verlauf der prozentualen Veränderung des BPRS-Gesamtscores beider Gruppen (7 Tage)



Die folgende Tab. 2 gibt einen Überblick über die prozentuale Besserung der einzelnen Patienten innerhalb der beiden Meßzeitpunkte Tag 0 und Tag 7.
Anhand des U-Testes nach MANN und WITHNEY und anhand des t-Testes zeigen sich keine statistisch signifikanten

Unterschiede auf dem 1%-Niveau.

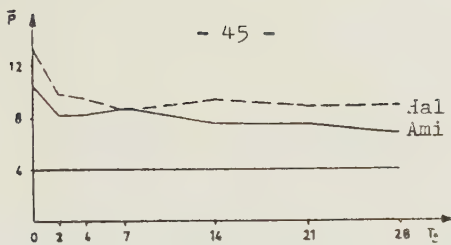
Wie ersichtlich, ergibt sich für die Amisulpridgruppe in der 1. Behandlungswoche eine Besserung von 21,8 % und für die Haloperidolgruppe eine Besserung von 32,1 %.

Tab. 2: Prozentuale Besserung der einzelnen Patienten beider Gruppen (7 Tage)

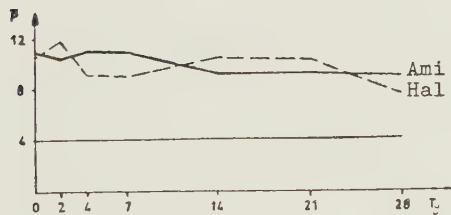
Amisulpridgruppe			Haloperidolgruppe		
Nr.	Tag 0	Tag 7	Nr.	Tag 0	Tag 7
1	100 %	97 %	4	100 %	84 %
2	100 %	68 %	7	100 %	45 %
3	100 %	116 %	9	100 %	64 %
5	100 %	45 %	10	100 %	26 %
6	100 %	78 %	12	100 %	53 %
8	100 %	66 %	13	100 %	66 %
14	100 %	60 %	16	100 %	92 %
15	100 %	88 %	17	100 %	96 %
20	100 %	86 %	18	100 %	67 %
			19	100 %	86 %
$\bar{X}=100 \%$			$\bar{X}=100 \%$		
$\bar{X}=78,2 \%$			$\bar{X}=67,9 \%$		

4.2.4.1. Vergleich der Verläufe beider Gruppen anhand der BPRS-Subskalen (28 Tage)

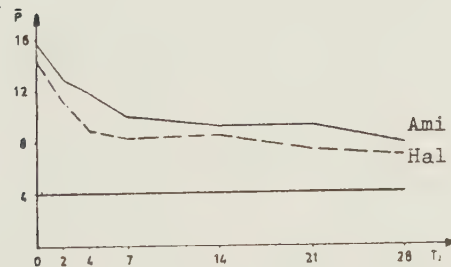
Die auf S. 45 folgende Abb. 8 ermöglicht eine Differenzierung der Medikamentenwirkung. Es wird der zeitliche Verlauf der durchschnittlichen Punktzahl $\bar{P}$ innerhalb der 5 Faktoren der BPRS-Skala für beide Patientengruppen graphisch dargestellt.



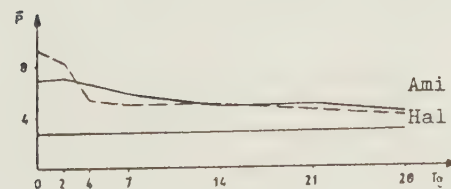
Ami
Hal
Angst/
Depression



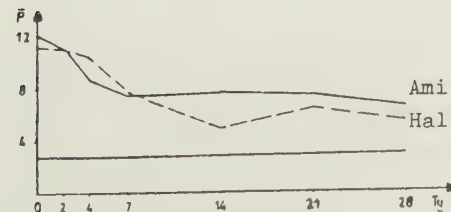
Ami
Hal
Anergie



Ami
Hal
Denkstörung



Ami
Hal
Aktivierung



Ami
Hal
Feindseligkeit/
Mißtrauen

Abb. 8: Vergleich beider Gruppen in den BPRS-Subskalen (28 Tage)

4.2.4.2. Vergleich der prozentualen Besserung in den BPRS-Subskalen (7 Tage)

Ein Vergleich der beiden Patientenpopulationen über den Behandlungszeitraum von 7 Tagen zeigt keine statistisch signifikanten Veränderungen innerhalb der einzelnen BPRS-Subskalen, wie untenstehende Tab. 3 ausweist.

Die Punktwertgesamtsumme jeder Gruppe wurde bei Therapiebeginn = 100 % gesetzt, so daß sich die prozentuale Besserung für beide Gruppen aus der Differenz bis zum Tag 7 ergibt (die Prozentwerte geben die Ausprägung noch vorhandener Psychopathologie an). Die Haloperidolpatienten zeigen in 4 der 5 Subskalen stärkere Besserungstendenzen. Im Faktor Feindseligkeit/Mißtrauen bessern sich die Patienten der Amisulpidgruppe mehr.

Tab. 3: Prozentuale Besserung beider Gruppen in den BPRS-Subskalen

$T_0 - T_7$	Angst/ Depress.	Anergie	Denk- störung	Akti- vierung	Feindsel./ Mißtr.
Amisul- pid	83 %	101 %	63 %	85 %	62 %
Halo- peridol	64 %	68 %	57 %	52 %	69 %

4.3. Die Ergebnisse der EPMS-Dokumentation

Das Auftreten extrapyramidalmotorischer Symptomatik konnte statistisch nicht ausgewertet werden. Im folgenden wird auf das Auftreten von Frühdyskinesien, Akathisie, Parkinsonoid und Primitivreflexen eingegangen.

4.3.1. Frühdyskinesien, Akathisien

Bei 16 der 19 Patienten wurden alle Symptome des EPMS-Bogens an allen Untersuchungstagen mit 0 bewertet. Bei 3 Patienten wurden Frühdyskinesien beobachtet:

Haloperidolgruppe:

Patient Nr. 19 zeigte am 2. Behandlungstag eine mittelschwere Zungen-/Schlund-Dyskinesie.

Amisulpridgruppe:

Patient Nr. 1 zeigte am 2. und 4. Behandlungstag eine okulogyre Krise, die jedoch nicht anticholinerg behandelt werden mußte.

Patient Nr. 15 hatte am 7. Behandlungstag schwere Dyskinesien im Zungen-/Schlund-, Hals- und Rumpfbereich.

4 der 19 behandelten Patienten zeigten eine Akathisie:

Haloperidolgruppe:

Patient Nr. 7 hatte am 21. Behandlungstag eine leichte Akathisie,

Patient Nr. 9 zeigte am 7. Behandlungstag eine schwere Akathisie, er beendete die Untersuchung auch vorzeitig.

Amisulpridgruppe:

Patient Nr. 8 entwickelte am 21. Tag eine leichte Akathisie,

Patient Nr. 20 zeigte ab dem 7. Tag ebenfalls eine leichte Akathisie.

4.3.2. Parkinsonoid

Das Auftreten des Parkinsonoid schlug sich in den Skalen von SIMPSON und WEBSTER gleichermaßen nieder. Am deutlichsten war die Symptomatik zwischen 4. und 7. Behandlungstag ausgeprägt, am stärksten bei der Haloperidolgruppe am 7. Tag.

Tab. 4 (S. 49) gibt einen Überblick über die für jeden Patienten an jedem Behandlungstag geschätzte EPMS-Symptomatik.

Dabei ist zu beachten, daß von den Patienten der Amisulpidgruppe nur Patient Nr. 3 anticholinerg behandelt wurde (17. bis 28. Tag, katatonies Phänomen), während in der Haloperidolgruppe die Patienten Nr. 7, 9, 10, 13, 17, 19 eine entsprechende Behandlung benötigten. Insgesamt war in der Haloperidolgruppe 46 Tage lang eine Akinetonmedikation von 237 mg erforderlich, während in der Amisulpidgruppe über denselben Untersuchungszeitraum für 12 Tage 46 mg Akineton verabreicht wurden.

Das darauf folgende Abb. 9 zeigt noch einmal graphisch den Verlauf der 3 Symptome Rigor, Tremor, Akinese im Vergleich beider Gruppen (S. 50).

Tab. 4: Parkinsonoid

Haloperidolgruppe									Amisulpridgruppe								
Rigor	Pat.	Tag 0	2	4	7	14	21	28	Pat.	Tag 0	2	4	7	14	21	28	
	4		2	2	2	2	2	2	2			1	2	2	2	2	
	7	6	6	4	6	4	3	1	3			3	3	3	3	3	
	9								8			1		1	1		
	10	2	2	2	2	2	2		14					1			
	12			1	1			8	15			6	5	1		4	
	13			4	8	8	4		20	3	3			4	4		
	17			3	3												
	19	3	3	3	3												
Tremor	7							2	2			2	3	3	3	3	
	9				9				5	1		1	1	1			
	12	1	1	1	1			5	6		1	1					
	13		3	3	5	5	5	5	8	2	2	1	2	2	1		
	16	2	2	1	1	1	1	1	20	10	10	11	11	11	10	10	
	18	1	1														
Aki- nese	4		1	2	1	1	1	1	2				1		1	1	
	7	2	2	2	2	2	2		3	6	6	9	6	4	5	6	
	9				5				15					1	1		
	10	2	2	2	2	2	2		20	6	8	8	7	6	7	7	
	13			6	12			4									
	16			2	4	4	4										
	17			6	9	6	5										

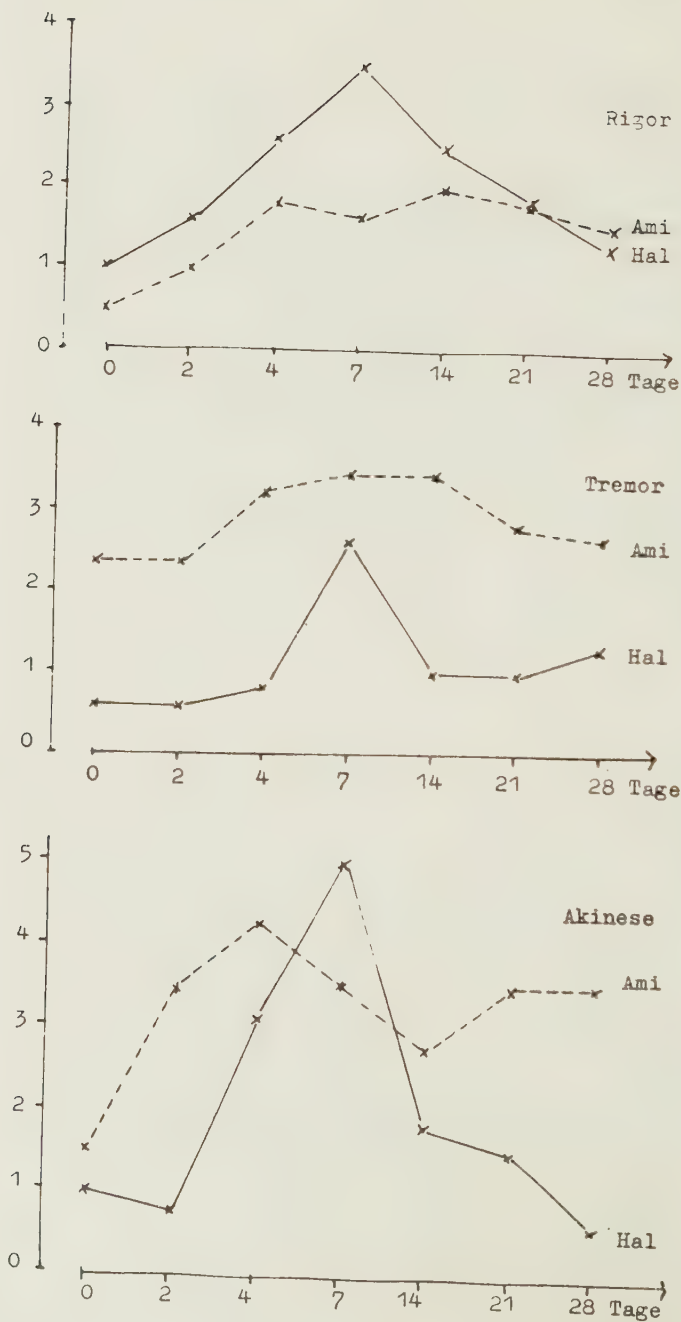


Abb. 9: Zeitlicher Verlauf der Symptome Rigor, Tremor, Akinese für beide Gruppen

4.3.3. Primitivreflexe

Tab. 5 gibt einen Überblick über das Auftreten von positiven Primitivreflexen. Sie sollten im Zusammenhang mit dem Parkinsonoid gesehen werden. Auch hier zeigt sich für die Haloperidolgruppe eine stärkere extrapyramidale Symptomatik.

Tab. 5: Primitivreflexe

Amisulpridgruppe

	Pat.	Tag	0	2	4	7	14	21	28
Glabella- Reflex	6		x	x	x	x	x	x	x
	20		x	x					
Palmomental- Reflex	6		x	x	x	x	x	x	x
	20				x	x	x	x	x
	8		x	x					

Haloperidolgruppe

Glabella- Reflex	7					x	x	x	x
	10		x	x	x	x	x	x	x
	12				x	x	x	x	x
	17				x	x	x	x	x
	18					x	x	x	x
Palmomental- Reflex	9		x	x	x	x	Abbr.		
	10		x	x	x	x	x	x	x
	16							x	x
	17		x	x	x	x	x	x	x
	7		x			x	x	x	x
Orbic.oris- Reflex	7					x	x	x	x
	9		x	x	x	x	Abbr.		
	16		x	x	x	x	x	x	x
	17					x	x	x	x

4.4. Laborparameter

Die Laborroutine war bei allen 19 Patienten im gesamten Untersuchungszeitraum im Bereich der Norm, ebenso Puls und Blutdruck.

Die Einzelwerte des Blutdrucks der Patienten, des arteriellen Wertes und eine graphische Gegenüberstellung der Durchschnittswerte beider Gruppen sowie die tabellarische Zusammenfassung der EKG-Befunde sind im Anhang Teil III, S.120 einzusehen.

4.4.1. Dosierung und Wirkstoffbestimmung im Plasma

Um die Einschätzung der folgenden Plasma- und PRL-Spiegel zu ermöglichen, wird in den untenstehenden Tabellen 6 und 7 noch einmal eine Übersicht über die jedem Patienten verabreichte Dosis gegeben.

Wie aus Tab. 6 ersichtlich ist, mußte bei 2 Patienten der Amisulpridgruppe (Nr. 1 und 20) die reduzierte Dosis wieder auf die Ausgangsdosis erhöht werden.

In der Haloperidolgruppe erfolgte bis zum jeweiligen Ende der Therapie keine Veränderung des Dosierungsschemas.

Tab. 6: Amisulprid-Dosierung

Pat.	Gewicht kg	Tag 1-7 10 mg/kg	Tag 7-28 5 mg/kg
1	63	630 mg	315 mg, ab Tag 16 630 mg
2	80,3	800 mg	400 mg
3	65,5	650 mg	325 mg
5	58	580 mg	290 mg
6	93	930 mg	465 mg
8	71,5	715 mg	357 mg
14	60	600 mg	300 mg
15	62,5	625 mg	312 mg
20	58,5	585 mg	292 mg, ab Tag 10 585 mg

Tab. 7: Haloperidol-Dosierung

Pat.	Gewicht kg	Tag 0-7 1/2mg/kg	Tag 7-28 1/4mg/kg
4	54,3	27 mg	13,5 mg
7	72	36 mg	18 mg
9	73,1	36,5 mg	Verweigerung ab Tag 7
10	64	32 mg	16 mg, Abbruch
12	80	40 mg	Verweigerung ab Tag 10
13	61,7	30,8 mg	15,4 mg
16	61,7	30,8 mg	15,4 mg
17	80	40 mg	20 mg
18	64,5	32,2 mg	bis Tag 20 61,1 mg
19	68	34 mg	bis Tag 12 17 mg

Tab. 8: Plasmaspiegel Amisulprid (ng/ml)

Pat.	Tag 0	1	2	3	7	14	21	28
1	Ø		0,15	0,18	0,14	0,09	0,19	0,21
2	Ø	0,21	0,28	0,28	0,03	0,28	0,08	0,08
3	Ø	0,33	0,17		0,27	0,03	0,05	0,09
5	Ø	Ø	0,18		0,18	0,07	0,09	
6	Ø		0,34	0,40	0,40	0,16	0,17	0,13
8	Ø		0,37	0,51	0,69	0,29	0,04	0,03
14	Ø		0,17			0,12	0,08	
15	Ø	0,12	0,04	0,11	0,07	0,18	0,03	0,01
20	Ø	0,18	0,17	0,18	0,14	0,16	0,10	0,08

* Wert von Tag 9

Tab. 9: Durchschnittswerte von Plasmaspiegel und Dosis der Amisulpridgruppe

	Tag 1-7	Tag 7-28
mittlerer Plasmaspiegel	0,23 ± 0,15 ng/ml 100 %	0,11 ± 0,08 ng/ml 52 %
mittlere Dosis	679,4 ± 117,3 mg/d 100 %	390,4 ± 98,0 mg/d 57,5 %

Tab. 10: Plasmaspiegel Haloperidol (ng/ml)

Pat.	Tag 0	1	2	3	7	14	21	28
4	Ø		3,2	5,2	5,4	3,8	0,7	1,9
7	11,7		10,3	16,1	19,3		1,0	0,8
9	19,9	20,6		20,2				
10	Ø	9,2	11,1	11,4				
12	24,8	28,8		30,8	47,0			
13	Ø	12,0	12,0		18,6	13,4	11,4	12,7
16	Ø	9,0	11,2	15,1	17,1	13,4		
17	Ø	11,3	12,6	14,7	15,7	5,4	4,0	3,2
18	12,4			18,8	15,4			

4.4.2. Prolaktinspiegel

In der nachfolgenden Tab. 11 sind die PRL-Spiegel der einzelnen Patienten - soweit eine Blutabnahme möglich war - für beide Gruppen aufgeführt; in Tab. 12 sind die durchschnittlichen PRL-Werte beider Gruppen angegeben. Das Serum wurde morgens um 7.00 Uhr nüchtern vor Medikamenteneinnahme abgenommen.

Obwohl die Mehrzahl der Patienten vormedikamentiert war, kommt es während der Untersuchung bei allen Patienten zu einem weiteren PRL-Anstieg ab Tag 14, der bis zum Untersuchungsende anhält. Auf Grund der Abbrüche lassen sich keine statistischen Aussagen machen. Der Spitzenwert der Haloperidolgruppe liegt bei 4280 μ U/ml, der der Amisulpridgruppe ist fast doppelt so hoch mit 7855 μ U/ml; beide wurden am Tag 14 gewonnen.

Tab. 11: Individuelle Prolaktinspiegel ($\mu\text{U/ml}$) beider Gruppen

Haloperidol				Amisulprid			
Pat.	Tag 0	14	28	Pat.	Tag 0	14	28
4	583	4651	4199	1	67	1788	1812
7	1004			2	218	2467	2437
9	1120	1196	Abbr.	3	252	2202	1957
10	167	563	Abbr.	5	549	5704	
12	864	959	Abbr.	6	601	3658	3665
13		3887	3844	8	242	7855	6597
16	193	4280	4762	14	446	1252	1313
18	766	Abbr.		15	229		3419
19	383	Abbr.		20	336	2989	3815

Tab. 12: Vergleich der durchschnittlichen Prolaktinspiegel ($\mu\text{U/ml}$) beider Gruppen

PRL	Haloperidol		Amisulprid	
Tag 0	635 $\pm$	362 n = 8	327 $\pm$	173 n = 9
Tag 14	2589 $\pm$	1871 n = 6	3489 $\pm$	2231 n = 8
Tag 28	4268 $\pm$	462 n = 3	3127 $\pm$	1680 n = 8

4.5. Ergebnisse des C-EEG

Die Auswertung des C-EEG ist aus verschiedenen Gründen eingeschränkt:

- Die meisten Patienten sind vorbehandelt mit anderen Psychopharmaka, deren Einfluß nur schwer mitberücksichtigt werden kann. Auch Biperiden hat einen nicht unwesentlichen Einfluß auf das C-EEG.
- Der Blutspiegel der Medikamente ist an den Untersuchungstagen recht variabel.
- Es hat sich als außerordentlich schwierig erwiesen, die zu Beginn der Untersuchung psychotischen Patienten

für den Zeitraum von ca. einer halben Stunde zu beruhigen.

- Das Ruhe-EEG, das bei jedem Patienten vor Beginn der Untersuchung abgeleitet wurde, ist sehr unterschiedlich, es konnten nicht nur α -EEGs in die Studie aufgenommen werden, wie dies bei Untersuchungen mit gesunden Probanden üblich ist.

Es konnten von den 19 Patienten der Studie für die Auswertung der Power-Spektrum-Analyse nur 10 Patienten entweder auf Grund der Abbrüche oder wegen zu vieler Artefakte berücksichtigt werden.

Komplette Werte wurden für folgende Patienten ermittelt:

Amisulpridgruppe: Pat. 1, 2, 5, 8 und 20

Haloperidolgruppe: Pat. 4, 7, 16, 17 und 19

Die statistische Auswertung ist wegen der zu geringen Anzahl der Patienten nur sehr beschränkt möglich. Die in der Literatur für diese Problematik angegebenen Methoden (FRIEDMANNS Zweiwegvarianzanalyse und die Korrelationsanalyse von SPEARMAN RANK) sind erst ab einer Probandenzahl von 15 sinnvoll zu verwenden (vgl. FINK 1963). Deshalb wurden lediglich Mittelwerte für jeden Patienten aus den 3 Perioden à 5 Minuten gebildet. Aus diesen Werten konnten wiederum für die jeweils 5 Patienten einer Gruppe Mittelwerte errechnet werden.

Die Beurteilung ergab für die Haloperidol-Patienten, deren Profile vor allem in den okzipitalen Ableitungen ermittelt wurden, Profile, die denen von Neuroleptika ähnlich sind (ITIL et al. 1968).

Die Profile von Amisulprid waren keiner bekannten Wirkstoffgruppe zuzuordnen. Untereinander zeigen sie jedoch ein geschlossenes Bild, was für die Sonderstellung dieses Medikamentes spricht. Die Veränderungen zeigen sich deutlicher, wenn klinisch eine Besserung eintritt.

Leider liegen keine vergleichbaren Untersuchungen für andere substituierte Benzamide vor. Die Ergebnisse einer Untersuchung (GRÜNBERGER et al. 1983) an gesunden Probanden mit Amisulprid - allerdings in niedriger Dosierung - sind oben (s.S. 18, 2.5.2.) dargestellt worden.

5. Diskussion der Ergebnisse der Doppelblind-
studie Amisulprid vs. Haloperidol

In der vorliegenden Doppelblindstudie erfolgte die Zuordnung zu den beiden Medikamentengruppen mittels Randomisierung. Die zufällige Häufung bestimmter Merkmale innerhalb einer Gruppe ist bei einer geringen Anzahl von Probanden nicht vermeidbar, fällt jedoch gerade bei kleinen Gruppenzahlen besonders ins Gewicht. Die teilweise Inhomogenität der beiden Vergleichsgruppen sowie die vorzeitigen Abbrüche in der Haloperidolgruppe schränken die Möglichkeiten statistischer Analyse ein.

Im folgenden sollen daher die im Verlauf der Studie beobachteten Ergebnisse noch einmal detailliert betrachtet und auf der Basis des Vergleichs der Ausgangsvoraussetzungen beider Gruppen diskutiert werden.

5.1. Wesentliche Aspekte bei der Einschätzung
der therapeutischen Effektivität beider
Medikamente

5.1.1. Gruppenvergleich zu Untersuchungsbeginn

5.1.1.1. Alter, Geschlecht, Krankheitsgrad

Das durchschnittliche Alter der Haloperidol-behandelten Gruppe betrug $45,3 \pm 3,6$ Jahre gegenüber $37,1 \pm 4,8$ Jahren in der Amisulpridgruppe; der jüngste Patient war hier 24 Jahre alt, der älteste 64 Jahre, dort 22 bzw. 61 Jahre. In der Amisulpridgruppe lag der prozentuale Anteil der Frauen bei 27 %, in der Referenzgruppe bei 60 %.

Während der Untersuchungszeitraum für 6 Patienten (60 %) der Haloperidolgruppe mindestens den 3. sta-

tionären Aufenthalt darstellte und nur 2 Patienten (20 %) erstmalig aufgenommen wurden, dreht sich dieses Verhältnis für die Amisulpridgruppe fast um: 5 Patienten (45 %) wurden erstmalig aufgenommen und nur 3 Patienten (27 %) hatten den 3. bzw. 4. Klinik-aufenthalt. Entsprechend lag auch der Zeitpunkt der Ersterkrankung für die Patienten der Haloperidolgruppe durchschnittlich $8,3 \pm 1,9$ Jahre zurück, der der Amisulprid-Patienten $4,7 \pm 1,3$ Jahre.

(Vgl. hierzu und für die folgenden Ausführungen Tab. 1: Anamnesedaten, S. 25 sowie Anhang Teil I: Anamnese und Verlauf, S. 104).

Diese Tatsachen dürften bei der Einschätzung der extrapyramidalen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Dauer der Erkrankung und Vorbehandlungen eine Rolle spielen.

Auf Grund der Aufnahmebedingungen waren die beiden untersuchten Gruppen hinsichtlich ihrer Diagnosen gut vergleichbar.

5.1.1.2. Psychopathologische Befunde (AMP 3, BPRS)

Auf der Ebene des AMP 3-Gesamtscores am Tage 0 waren die beiden untersuchten Gruppen gut vergleichbar (s. Abb. 1, S. 33). Hinsichtlich der Syndrome unterschieden sich beide Gruppen zu Beginn der Untersuchung in der Ausprägung des somatisch-depressiven Syndroms signifikant: $p \leq 0.05$ (vgl. S. 35, 4.1.2. und Anhang Teil II, S. 112). Dies geht zu Lasten der Haloperidolgruppe, die am Tag 0 die höheren Werte erzielt. Größere Diskrepanzen, die allerdings nicht das Niveau statistischer Signifikanz erreichen (große Streuungen innerhalb beider Gruppen) gibt es noch beim paranoiden Syndrom. Hier liegt der Durchschnittswert der Amisulpridgruppe deutlich höher, ebenso beim kata-

tonen Syndrom. Auch bzgl. des gehemmt-depressiven Syndroms und des psychoorganischen Syndroms treten beide Gruppen mit relativ unterschiedlichen Werten in die Untersuchung ein. Das gehemmt-depressive Syndrom prägt sich bei der Haloperidolgruppe stärker aus, das psychoorganische bei der Amisulprid-gruppe.

In bezug auf Hostilität, manisches Syndrom, halluzinatorisch-desintegratives Syndrom entsprechen sich beide Gruppen gut.

Innerhalb der BPRS-Gesamtscores erwiesen sich beide Untersuchungsgruppen als inhomogen: $p \leq 0.05$, wobei sich die Psychopathologie der Haloperidolgruppe im BPRS stärker ausprägte (vgl. Abb. 6, S. 42). Dies scheint insbesondere auf die Faktoren Angst/Depression und Aktivierung zurückzugehen (vgl. Abb. 8, S. 45). Kaum einen Unterschied wiesen die Gruppen im Hinblick auf den Faktor Anergie, einen geringen in den Subskalen Denkstörung, Feindseligkeit/Mißtrauen auf.

Das Verhalten der Versuchsgruppen zu Beginn der Studie innerhalb der einzelnen Faktoren beider Meßskalen erscheint zunächst disparat. Auf der Grundlage eines faktorenanalytischen Vergleichs beider Einschätzskalen läßt sich jedoch der tendenzielle Unterschied klarer fassen. FREUDENTHAL et al. haben 1977 einen solchen Vergleich an einer entsprechenden Population vorgenommen und extrahierten aus den AMP- und BPRS-Faktoren 7 Faktoren, die 73 % gemeinsamer Varianz erklären (vgl. ebd. Tab. 2 der Interkorrelationen, S. 59).

Das somatisch-depressive Syndrom des AMP geht mit seiner höchsten Ladung (0.24) in den Faktor 7 ("hypochondric-anxious symptoms") ein, wie auch die Einzel-faktoren der BPRS-Subskala Angst/Depression: somatic-concern (0.69), anxiety (0.5), depressive mood (0.36).

Diejenigen Anteile der BPRS-Subskala Aktivierung (0.22, 0.25), die nicht die Faktoren 1 ("widespread acute psychotic symptomatology") und 6 ("paranoid hallucinatory disturbances") betreffen, gehen ebenfalls in denjenigen Faktor ein, an dem das somatisch-depressive Syndrom mit seiner zweithöchsten Ladung beteiligt ist. Es handelt sich dabei um einen Depressionsfaktor 2, den die o.g. Autoren als "emotional withdrawl" definieren.

Das heißt also, zu Beginn der Untersuchung unterscheidet sich die Haloperidolgruppe von der Amisulpridgruppe durch die der Tendenz nach stärkere Beteiligung im AMP-Syndrom somatisch-depressiv und den BPRS-Subskalen Angst/Depression, Aktivierung, deren innerer Zusammenhang durch die von FREUDENTHAL et al. extrahierten Faktoren 7 und 2 wiedergegeben wird: eine körperbezogen angstvolle Symptomatik, wie auch feindselig-depressiver Rückzug, der allerdings nicht im Zusammenhang mit der paranoiden Symptomatik zu sehen ist (s. FREUDENTHAL et al. 1977, S. 59), haben in der Haloperidolgruppe ein stärkeres Gewicht. Es ist zu erwarten, daß sich dies einerseits in der Motivationslage der Patienten (Abbrüche) niedergeschlagen hat, ebenso muß der Zusammenhang zur Entwicklung stärkerer körperlicher Symptomatik (Vorbehandlungen) im Verlauf der Behandlung gesehen werden.

Die deutliche Entsprechung beider Gruppen in den AMP-Syndromen Halluzination, Feindseligkeit (paranoider Kontext), Manie und in den BPRS-Subskalen Anergie, Denkstörung, Feindseligkeit/Mißtrauen, ist auf dem Hintergrund der Faktoren 1 und 6 der o.g. Untersuchung zu verstehen. Faktor 1 erklärt den größten Teil gemeinsamer Varianz beider Skalen im Sinne akut-psychotisch produktiver Symptomatik (das soma-

tisch-depressive Syndrom korreliert hier mit $-0.45!$), Faktor 6 verweist auf die paranoid-halluzinatorischen Störungen, die von beiden Skalen gleichsinnig erfaßt werden (Korrelation des somatisch-depressiven Syndroms hier mit -0.2 , der höchsten negativen Ladung auf Faktor 6 und der zweithöchsten negativen Korrelation des sonst relativ unabhängigen Syndroms).

5.1.1.3. Neurologische Befunde

Die Einschätzung extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen der beiden Medikamente ist von der Ausgangssituation der Patienten abhängig.

Betrachtet man die EPMS-Scores von "Tremor" und "Akinese", so scheint die Amisulpridgruppe - ganz besonders bzgl. des Tremors - benachteiligt zu sein. Bzgl. des Rigor-Scores ist die Haloperidolgruppe benachteiligt (vgl. Abb. 9, S. 50).

Faßt man jedoch diejenigen Patienten zusammen, die die obligatorischen Zeichen des Parkinson-Syndroms - Rigor und Akinese - aufweisen (POECK 1977), so sind dies in der Haloperidolgruppe 2 Patienten (20 %; Pat. 7, 10), in der Amisulpridgruppe jedoch nur einer (11 %; Pat. 20), vgl. Tab. 4, S. 49.

Die Anzahl der Patienten, die eines der 3 Symptome Rigor, Tremor, Akinese zeigen, beträgt in der Haloperidolgruppe 6 (60 %; Rigor: Pat. 7, 10; Tremor: Pat. 12, 16, 18; Akinese: Pat. 7, 10, 19), in der Amisulpridgruppe jedoch nur 3 (33 %; Rigor: Pat. 20; Tremor: Pat. 5, 8, 20; Akinese: Pat. 20). Die Ausprägungen dieser Symptome waren bei allen Haloperidol-Patienten leicht bis mittelschwer, dasselbe gilt für die Patienten 5 und 8 der Amisulpridgruppe. Pat. 20 dieser Gruppe war jedoch schwer betroffen.

Das Auftreten von Primitivreflexen war in beiden Gruppen an weitgehend denselben Patienten zu beobachten:

50 % aller Haloperidol-Patienten (Pat. 7, 9, 10, 16, 17) waren betroffen, 33 % (Pat. 6, 8, 20) der Amisulpridgruppe.

Es läßt sich also feststellen, daß in der Haloperidolgruppe Hinweise auf schon bestehende Störungen des EPMS bei einem breiteren Anteil (60 %) der Gesamtgruppe vorlagen, allerdings nie in starker Ausprägung. Bei der Amisulpridgruppe nimmt vor allem Pat. 20 eine prominente Stellung ein, seine Symptomatik zu Behandlungsbeginn ist stark ausgeprägt. Insgesamt zeigen jedoch zu Beginn der Behandlung in dieser Gruppe weniger Patienten (33 %) Zeichen eines Parkinson-Syndroms bzw. corticaler Enthemmung.

5.1.1.4. Vorbehandlung, Plasmaspiegel, Prolaktinspiegel

In beiden Gruppen war die Anzahl vorbehandelter und unvorbehandelter Patienten ausgewogen und vergleichbar groß (vgl. hierzu Anhang Teil I: Anamnese und Verlauf, S. 104). In der Haloperidolgruppe ergab die Anamnese, daß insgesamt 5 Patienten unvorbehandelt waren (Pat. 10, 13, 17, 18, 19) und 5 vorbehandelt (4, 7, 9, 12, 16). In der Amisulpridgruppe gab es 3 Unvorbehandelte (Pat. 14, 15, 20) und 6 Vorbehandelte (Pat. 1, 2, 3, 5, 6, 8). Dabei umschließt der Begriff "Vorbehandlung" nicht nur neuroleptische Therapie. So war z.B. Pat. 2 mit Valium, Pat. 16 mit Doxepin und Pat. 8 mit Tranquilizern vorbehandelt. Die Plasmaspiegel von Haloperidol ergaben der Anamnese entsprechende Ergebnisse bei Pat. 7, 9 und 12; auch Pat. 18 muß entsprechend seinem Plasmaspiegel als neuroleptisch vorbehandelt angesehen werden (vgl. Tab. 10 S. 54). Evtl. bestehende Plasmaspiegel von Neuroleptika innerhalb der Amisulpridgruppe wurden nicht erhoben.

Die Prolaktinspiegel der Pat. 4, 7, 12, 18 sind zu Untersuchungsbeginn als erhöht anzusehen, was wahrscheinlich im Zusammenhang mit neuroleptischer Vorbehandlung steht. Den PRL-Werten dieser Patienten entsprechend hohe am Tag 0 weist in der Amisulpridgruppe keiner der Patienten auf. Die Werte der Pat. 5 und 6 sind zwar die höchsten, liegen jedoch noch deutlich unter denen der o.g. Haloperidol-Patienten (vgl. Tab. 11 und 12, S. 55). Der durchschnittliche PRL-Spiegel der Haloperidol-Patienten bei Eintritt in die Studie beträgt denn auch das ungefähr doppelte dessen der Amisulpridgruppe.

Dies läßt in bezug auf die Amisulpridgruppe den Schluß zu, daß zu Behandlungsbeginn bei weniger Patienten vorbestehende neuroleptische Einflüsse eine Rolle spielen (bei zweien, während dies bei 4 Patienten der Haloperidolgruppe wahrscheinlich ist). Auf Grund der fraglichen Korrelation zwischen Plasmaspiegel und therapeutischer Wirksamkeit (s. unten 5.5., S. 90) ist es jedoch nicht möglich, die Bedeutung dieses Umstandes für den Behandlungsverlauf einzuschätzen.

5.1.2. Analyse des Verlaufs der Abbruchpatienten in der Haloperidolgruppe

Einer der wesentlichsten Unterschiede zwischen beiden Gruppen ist in der Tatsache zu sehen, daß in der Haloperidolgruppe 5 Patienten die Behandlung vorzeitig abbrachen, während dies bei keinem der Amisulprid-Patienten der Fall war. Auch dies erschwert den Vergleich der therapeutischen Effektivität beider Medikamente. Um die möglichen Auswirkungen dieses Verhaltens auf die Gesamtergebnisse einschätzen zu können, soll im folgenden der Verlauf der Abbruch-Patienten näher betrachtet werden und dem derjenigen Haloperidol-

Patienten gegenübergestellt werden, die die Behandlung bis zu Ende durchführten. Es wurden naheliegende Erklärungsversuche diskutiert:

- Haben die Abbruchpatienten gemeinsame Merkmale, die in Beziehung zum vorzeitigen Therapieende zu sehen sind und die sie von den anderen Patienten der gleichen Medikamentengruppe unterscheiden?
- Ist die mangelnde therapeutische Wirksamkeit von Haloperidol als Ursache für die Abbrüche anzusehen?
- Sind die - insbesondere extrapyramidalmotorischen - Nebenwirkungen Auslöser für das vorzeitige Behandlungsende?

Die untenstehenden Tab. 13 (S. 66) und 14 (S. 67) fassen noch einmal alle verfügbaren Daten der Haloperidol-Patienten zusammen, um eine Gegenüberstellung zu erleichtern. Die Rolle des Plasmaspiegels von Haloperidol sowie des PRL-Spiegels werden unten gesondert diskutiert (s. S. 90).

Tab. 13: Zusammenfassung der Daten von in der Studie verbliebenen Haloperidolpatienten

Pat.	Geschl.	Alter	ICD	Krankh.- beginn	Vor- behdl.	EPMS-Veränderung Parkinsonoid	Reflexe	BPRS-Verlauf
4	o	55	291.9	1970 3.Stat. Aufn.	+	ab 2. Tag leicht	keine Veränd.	leichte Ver- schlechterg. ** ab 14. Tag
7	o	50	295.7	1968 3.Stat. Aufn.	+	leichte Aka- thisie, 21. Tag, Akineton	+	Verbesserg. bis 4.Tag, dann konst.
13	o	50	295.3	1957 5.Stat. Aufn.	-	ab 4.Tag stark Akineton	-	Verbesserg. bis 4.Tag, dann konst.
16	o	61	295.6	1973 3.Stat. Aufn.	+	ab 4. Tag deutl. Zun. Akinese	+	kontinuierl. mäßige Besserg.
17	o	42	295.3	1979 1.Stat. Aufn.	-	ab 4. Tag stark Akineton	+	kontinuierl. deutl. Besserg.

** Ab 14. Tag Dosisreduktion!

1
6
1

Tab. 14: Zusammenfassung der Daten der Abbruchpatienten

Pat.Geschl.	Alter	ICD	Krankh.- beginn	Vor- beh.	Abbruch	EPMS-Veränderung Parkinsonoid Reflexe	BPRS-Verlauf	
9*	0	29	295.3	1978 4.Stat. Aufn.	+	8. Tag innere u. äußere Un- ruhe	ab 7. Tag keine deutl.Akathi- Veränd. sie,Akineton	kontinuierl. Besserung
10*	0	54	295.0	1975 2.Stat. Aufn.	-	9. Tag anhalt. tachykard	ab Tag 0 konstant Akineton	steiler Abfall der Scores
12*	0	45	297.0	1979 2.Stat. Aufn.	+	10. Tag verweig. Medikam.	4.-7. Tag leichter Rigor	deutliche Besserung
18	0	45	295.3	1966 6.Stat. Aufn.	+	20. Tag keine Besserg.	keine Veränderg.	langsame Bess. ab 14.Tag deutl.* Verschlechterung
19	0	22	295.7	1980 1.Stat. Aufn.	+	12. Tag Verschl.	zunehmend, 1.Tg.Früh- dyskinesie	bis 4.Tg.Besserg. dann stetige Verschlechterung

* Diese Patienten tragen wesentlich zur Besserung in der Haloperidolgruppe bei

** Ab 14. Tag Dosisreduktion!

Bei den Patienten mit vorzeitigem Therapieende handelt es sich vornehmlich um die jüngeren Mitglieder der Haloperidolgruppe, dennoch ist keine erkennbare Bevorzugung eines bestimmten Patiententyps hinsichtlich des Geschlechtes, der Krankheitsdauer, der Diagnose oder der Vorbehandlung unter den Abbruchpatienten zu erkennen.

Trotzdem sind bestimmte Effekte der Haloperidolmedikation festzuhalten. 2 der Patienten brechen die Behandlung auf Grund der Nebenwirkungen ab: Pat. 9 wegen der Akathisie und deutlicher Zunahme des Parkinson-Syndroms, Pat. 10 wegen vegetativer Nebenwirkungen (Tachikardie). Das psychopathologische Bild beider Patienten hatte sich während der 1. Behandlungswoche erheblich gebessert, wie auch das des Pat. 12, dessen Abbruch nicht auf unerwünschte Nebenwirkungen im o.g. Sinne zurückzuführen ist.

Die Pat. 18 und 19 beendeten die Therapie angesichts der Wirkungslosigkeit bzw. Verschlechterung der psychopathologischen Symptomatik, die allerdings unter der gleichen Diagnose lief wie die der gut gebesserten Pat. 9 und 10, deren BPRS-Ausgangsscore jedoch höher lag.

Bei den bis zum Schluß in der Studie verbliebenen Pat. 4, 7, 16, 17 fällt auf, daß sie infolge der Behandlung innerhalb der 1. Woche ein deutliches Parkinson-Syndrom entwickelten, ohne daß diese EPMS-Symptomatik Anlaß zum Abbruch der Therapie gegeben hätte. Gleichzeitig handelt es sich bei den Pat. 4, 7, 13, 16 um diejenigen, bei denen eine nur mäßige Veränderung - besonders in den ersten 4 Behandlungstagen - des psychopathologischen Bildes zu beobachten war. Nur Pat. 17 zeigt über den gesamten Behandlungsverlauf eine kontinuierliche Abwärtsbewegung der BPRS-Scores, die ebenfalls wie bei den Patienten 9, 10, 12 zur beobachtbaren

Besserung der gesamten Haloperidolgruppe beigetragen hat. Für die Pat. 18, 19 war dies nicht der Fall, ebensowenig wie für die in der Gruppe verbliebenen Pat. 4, 13, 16.

Das umgekehrte gilt für die EPM-Symptomatik: die Patienten, die bis zum Therapieende in der Gruppe blieben, wiesen schon in der Anfangsphase der Behandlung eine deutliche Verschlechterung der EPMS-Scores auf, die relativ konstant bleibt (ganz besonders Pat. 13, 16, 17).

Bei den Abbruchpatienten waren entsprechend schwere EPMS-Veränderungen nicht beobachtbar, wenngleich hier bei zweien unerwünschte Nebenwirkungen die Ursache des Abbruchs war.

5.1.3. Zusammenfassung

Für die Beurteilung des Therapieerfolges über 28 Tage in beiden Gruppen ist folgendes festzuhalten:

- Es ist unter den Abbruchpatienten der Haloperidolgruppe keine Bevorzugung eines bestimmten Patiententyps hinsichtlich Alter, Diagnose, Vorschädigung und Krankheitsverlauf erkennbar.
- Die Abbrüche sind einerseits ohne Zweifel als Folgeerscheinung der Haloperidolmedikation anzusehen und dem Gesamtkollektiv zuzurechnen: 2 Patienten brachen trotz guter Besserung auf Grund somatischer Nebenwirkungen (EPMS und vegetativ) die Behandlung ab, 2 auf Grund mangelnden therapeutischen Effektes und 1 Patient verweigert die Medikamenteneinnahme nach rapider Verbesserung der psychopathologischen Symptomatik.
- Andererseits wird der Vergleich zur Amisulpridgruppe dadurch erschwert. Der Ausschluß einer entsprechend großen Zahl vergleichbarer Patienten aus dieser

Gruppe ist nicht möglich, da dies zu einer zu starken Reduktion der ohnehin kleinen Stichprobe führen würde. MÖLLER und BENKERT (1980) zufolge, die sich eingehend mit den Problemen psychopharmakologischer Effektivitätsforschung beschäftigt haben, wäre dieser Umgang mit den "drop outs" erforderlich. Ansonsten fällt nach Meinung dieser Autoren das Therapieergebnis für die nicht betroffene Vergleichsgruppe zu günstig aus, da davon ausgegangen werden muß, "daß die stärker motivierten, von ihrer prä-morbiden Persönlichkeit her prognostisch günstigeren Patienten die Therapie länger durchhalten als schwerer Gestörte" (ebd., S. 116). Diese Überlegung wird durch die Betrachtung beider Gruppen hinsichtlich Alter und Krankheitsdauer - die Amisulpridgruppe ist durchschnittlich jünger und der Zeitpunkt der Erstmanifestation liegt kürzer zurück - bestätigt.

- In diesem Zusammenhang ist auch zu berücksichtigen, daß die Haloperidolpatienten mit deutlich ausgeprägter EPM -Symptomatik in die Studie eintraten, ebenso wie mehr Patienten Zeichen einer Vorbehandlung zeigten.
- In die gleiche Richtung wie die oben dargestellten Differenzen weist die Unterschiedlichkeit beider Gruppen hinsichtlich des psychopathologischen Bildes, wo die Haloperidolgruppe in körperbezogen ängstlichen Aspekten sowie bzgl. feindseligen Rückzuges stärker betroffen ist. Auch dies muß bei der Bewertung der Abbrüche und des Therapieerfolges in Rechnung gestellt werden.

5.2. Diskussion des durch die AMP-Dokumentation erfaßten Behandlungsverlaufs beider Gruppen

5.2.1. Diskussion des AMP 3-Gesamtscores

Unter Berücksichtigung der unter 5.1. (S. 58) angeführten Gesichtspunkte, soll nun die im AMP erfaßte Effektivität beider Psychopharmaka verglichen werden. Die Kurve, die den Gesamtscore der AMP 3-Dokumentation über 28 Behandlungstage (Abb. 1, S. 33) wiedergibt, weist in der Anfangsphase bis zum 7. Tag für Amisulprid einen zunächst leicht verzögerten (keine wesentliche Veränderung am 2. Behandlungstag), dann jedoch einen steileren Wirkungseinfluß aus. Demgegenüber scheint die Wirkung von Haloperidol einen sofort einsetzenden, kontinuierlich senkenden Einfluß auf die AMP-Scores zu nehmen. Zwischen dem 4. und dem 7. Tag erreicht die Wirkung auf die Haloperidolgruppe ein Plateau. Eine ähnliche Tendenz - hier im Sinne eines leichten Wiederanstiegs der Scores - ist in dieser Phase auch für Amisulprid zu erkennen. Am 14. Tag besteht die größte Mittelwertsdifferenz zwischen beiden Gruppen (4 Abbrüche!). Im folgenden Zeitraum vom 21. bis 28. Behandlungstag nähern sich beide Kurven einander wieder an.

Ohne die Aussagekraft der AMP-Scores überzustrapazieren, läßt sich dem Trend nach feststellen, daß der Verlauf der Haloperidolkurve - abgesehen vom Tage 0 - nie das Score-Niveau von Amisulprid erreichte, sondern immer darunter lag. D.h., daß bzgl. des AMP-Gesamtscores an keinem Behandlungstage für Amisulprid eine Haloperidol überlegene Wirkung feststellbar war, trotz günstigerer Ausgangsvoraussetzungen.

Beide Medikamente zeichnen sich durch die rapide Senkung der Symptomatik innerhalb der ersten vier Tage

auf knapp 50 % der Ausgangsscores aus, ebenso nimmt für beide danach die Steigung der Kurven wieder ab.

5.2.2. Diskussion des Verlaufs der signifikanten AMP-Syndrome

Innerhalb der 1. Behandlungswoche ließen sich für beide Gruppen bzgl. der Zeit für insgesamt 4 Syndrome signifikante Veränderungen nachweisen (zum neurologischen Syndrom s. unten 5.4., S. 82). Dies war für das Hostilitätssyndrom ($p \leq 0.01$), das somatisch-depressive ($p \leq 0.001$), das paranoide ($p \leq 0.0001$) sowie für das gehemmt-depressive Syndrom ($p \leq 0.01$) der Fall. Für das paranoide Syndrom war der Mittelwertsunterschied innerhalb der Amisulpridgruppe größer als der der Haloperidolgruppe, für die drei anderen Syndrome erzielte Haloperidol tendenziell die größere Wirkung. Dies überrascht insofern nicht, als sowohl Amisulprid wie auch Haloperidol auf diejenigen Merkmale die um so größere Wirkung ausübte, die in ihrer Gruppe jeweils ausgeprägter waren.

Beim somatisch-depressiven Syndrom war dieser Effekt jedoch so stark, daß sich eine statistisch signifikante Wechselwirkung ($p \leq 0.05$) feststellen ließ. Die Haupteffekte erreichten bei keinem der psychopathologischen Syndrome zu keinem Zeitpunkt signifikante Werte.

Nach 28 Tagen Therapie erwiesen sich noch die Syndrome katatonisch, halluzinatorisch-desintegriert auf dem 1 %-Niveau als signifikant verändert, die Syndrome manisch, gehemmt-depressiv und psychoorganisch auf dem 5 %-Niveau. Das Hinzutreten dieser Faktoren ist zwar durchaus im Sinne einer sich noch verstärkenden therapeutischen Effektivität beider Psychopharmaka anzusehen; dennoch ist angesichts der hohen Interkorrelationen, die zwischen den Syndromen des AMP bestehen - und zwar sowohl zwischen sich inhaltlich

entsprechenden wie auch sich nicht entsprechenden - dies als ein Effekt des Meßinstrumentes anzusehen und nicht so sehr als mögliche später einsetzende spezifische Wirkung der Medikamente (vgl. hierzu PIETZCKER et al. 1982). Nach den auch von anderen bestätigten Untersuchungen dieser Autoren weist das katatone Syndrom eine hohe Interkorrelation mit dem somatisch-depressiven auf. Es besteht auch eine deutliche Abhängigkeit zwischen somatisch-depressivem und gehemmt-depressivem Syndrom. Dasselbe gilt für den Zusammenhang zwischen dem paranoiden mit dem halluzinatorisch-desintegrierten Syndrom und ganz besonders für die Beziehung zwischen manischem und Hostilitäts-Syndrom (ebd., S. 266).

Damit erscheint es wahrscheinlich, daß die im Verlauf der Therapie nach der 1. Woche zusätzlich signifikant gewordenen Syndrome im "Fahrwasser" der schon zu Beginn signifikanten 3 Leitsyndrome nachfolgten, zumal deren Signifikanz im Verlauf der Untersuchung zunahm. Aus der unten stehenden Übersicht ist zu entnehmen, daß das paranoide, somatisch-depressive und das hostile Syndrom als die 3 wesentlichen Symptomenkomplexe gelten können, auf die beide Psychopharmaka einwirken (Abkürzungen vgl. S. 131).

	7 Tage	28 Tage
p ≤ 0.0001	PARA	PARA SODE
p ≤ 0.001	SODE	HOST HADES KAT
p ≤ 0.01	HOST GEDE	
p ≤ 0.05		MAN GEDE PSO

Dabei sind insbesondere die Syndrome paranoid/hostil und somatisch-depressiv als zwei voneinander relativ unabhängige psychopathologische Merkmale anzusehen, auf die beide Medikamente - wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß - einwirken (vgl. FREUDENTHAL et al. 1977 sowie 5.1.1., S. 58).

Die Syndromprofile beider Gruppen über 28 Tage zeigen weitgehende Ähnlichkeiten, die jedoch nicht ohne weiteres als eine ähnliche Wirkung beider Medikamente zu interpretieren ist (vgl. hierzu Anhang Teil II, S. 112). Wie HEIMANN 1975 ausführte, sind die herkömmlichen Skalierungsmethoden für die Ansprüche psychopharmakologischer Forschung im Sinne differenzierter Wirkungsprofile immer noch ungenügend. Nur grobe Unterscheidungen zwischen Wirksamkeit und Unwirksamkeit können getroffen werden, da gerade die Feststellung des Schweregrades eines Zustandsbildes dadurch erschwert wird, daß die Skalen bei verschiedenen Schweregraden Verschiedenes messen (d.h. es werden unterschiedliche Items bzw. Symptome relevant; ebd. S. 258). Es ist daher anzunehmen, daß sich im ähnlichen Zeitverlauf der Syndrome ähnliche Eigenschaften der Stichproben ausdrücken.

5.2.3. Diskussion der signifikanten Einzelsymptome

Auch für die im Verlauf der Untersuchung signifikant gewordenen Einzelitems gilt das oben Gesagte. Die Tatsache, daß die beiden Medikamente in verschiedenen Einzelsymptomen Veränderungen auf verschiedenen Signifikanzniveaus bewirken, kann kaum im Sinne spezifischer Wirksamkeit der beiden Therapien angesehen werden.

Bei den signifikant veränderten Einzelsymptomen handelt es sich erwartungsgemäß im wesentlichen um die

Kernsymptome - insbesondere der Faktoren Paranoid und Hostilität - die diese Syndrome innerhalb verschiedener Faktoranalysen konstituieren (vgl. GEBHARDT et al. 1981). Darüber hinaus sind die meisten der Einzelsymptome charakteristisch für die schizophrene Population im Gegensatz zu anderen Diagnosen (vgl. hierzu Tab. 1: Häufigkeit der AMP-Items bei verschiedenen Diagnosen, S. 259, HEIMANN 1975), daher spiegelt sich hier die Medikamentenwirkung am ehesten.

Die Tatsache, daß sich in der Amisulpridgruppe mehr Einzelitems und mit einer anderen Irrtumswahrscheinlichkeit als signifikant erwiesen (vgl. S. 37), ist ebenfalls eher im Zusammenhang mit methodologischen Problemen zu sehen. SCHIED et al. 1983 stellten fest, daß signifikante Änderungen im AMP häufiger auf der Syndromebene erscheinen. Auf der Ebene der Einzelitems erscheint der Therapieeinfluß erst später oder überhaupt nicht (ebd. S. 158). D.h. daß gerade hier die Tatsache, daß 5 der 10 Haloperidolpatienten bei der Analyse der Einzelitems entfielen, ganz besonders ins Gewicht fällt.

5.2.4. Zusammenfassung

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die beiden Medikamente das psychopathologische Bild, wie es sich im AMP spiegelt, folgendermaßen beeinflusst:

- Bei beiden Medikamenten setzt die therapeutische Wirkung sofort ein und ist innerhalb der ersten Behandlungswoche am ausgeprägtesten. Dabei ist der Wirkungseintritt von Amisulprid gegenüber dem von Haloperidol leicht verzögert. Trotz besserer Ausgangslage übersteigt Amisulprid den Effekt von Haloperidol nicht.

- Beide Medikamente beeinflussen - dies ist sowohl auf der Syndromebene wie auch auf der Ebene der Einzelitems beobachtbar - einerseits die akut psychotisch-produktive Symptomatik (paranoides, hostiles, halluzinatorisch-desintegratives Syndrom) sowie die davon unabhängige im somatisch-depressiven Syndrom erfaßte Symptomatik. Dsbzgl. zeigte besonders Haloperidol deutliche Wirksamkeit.
- Die Tatsache, daß sich zwischen beiden Medikamenten keine statistisch signifikanten Unterschiede herausarbeiten ließen, ermöglicht den Schluß auf die Gleichartigkeit der Wirkweise noch nicht. Dies ist - abgesehen von den "drop outs" der Haloperidolgruppe - vor allem im Rahmen methodologischer Probleme psychopharmakologischer Forschung zu sehen, deren Meßinstrumente vornehmlich die Entscheidung wirksam/unwirksam ermöglichen. Beide Medikamente sind - wie die AMP-Dokumentation ausweist - antipsychotisch wirksam.

5.3. Diskussion des durch die BPRS-Skala erfaßten Behandlungsverlaufes beider Gruppen

5.3.1. Diskussion des BPRS-Gesamtscores

Wie schon unter 5.1.1., S. 58 ausgeführt, sind beide Medikamentengruppen bzgl. des BPRS-Gesamtscores nur schwer vergleichbar. Dennoch läßt sich festhalten, daß die Verlaufskurve von Haloperidol innerhalb der 1. Behandlungswoche einen deutlich steileren Abfall zeigt als die von Amisulprid (vgl. Abb. 6, S. 42). Dies bestätigt auch die Erfassung der prozentualen Besserung innerhalb der ersten 7 Tage (vgl. Abb. 7, S. 43), die in der Haloperidolgruppe eine Senkung des Scores um ca. 32 %, in der Amisulpridgruppe dagegen

um ca. 22 % aufwies. Eine Differenz, die jedoch nicht zur statistischen Signifikanz ausreicht. Eine Verbesserung um ca. 50 % und mehr zeigten in der Haloperidolgruppe 3 Patienten (Pat. 7: 45 %, Pat. 10: 26 %, Pat. 12: 53 %), in der Amisulpridgruppe hingegen nur einer (Pat. 5: 45 %), vgl. hierzu Tab. 2, S. 44.

Nach dem Ausschneiden von 3 Haloperidolpatienten - nach dem 14. Behandlungstag - nähern sich beide Kurven wieder stark an, wobei die von Haloperidol erzielte Besserung des psychopathologischen Zustandsbildes die von Amisulprid immer noch leicht übertrifft. Dies entspricht der Verlaufsbeobachtung, wie sie mittels der AMP-Dokumentation gemacht wurde.

5.3.2. Diskussion der BPRS-Subskalen

Unter Berücksichtigung der unter 5.1.1.1. und 5.1.1.2. gemachten Ausführungen, wonach auch der Vergleich der Subskalen beider Medikamentengruppen eingeschränkt ist, bleibt dennoch festzuhalten, daß innerhalb aller Subskalen die wesentliche Wirkung der Medikamente innerhalb der 1. Behandlungswoche einsetzt. Eine Ausnahme sind die Faktoren Anergie und Aktivierung für die Amisulpridgruppe. In diesem Zeitraum erweist sich - allerdings nicht auf dem Niveau statistischer Signifikanz - die durch Haloperidol erzielte Besserung gegenüber der von Amisulprid als überlegen, abgesehen von der Subskala Feindseligkeit/LiBstrauen (Amisulprid 62 % vs. Haloperidol 69 %).

Ein weiterer wesentlicher Effekt von Amisulprid ist in der Subskala Denkstörung zu sehen (63 % vs. 57% Haloperidol). Da diese beiden Subskalen insbesondere die Items "paranoide Inhalte" (Feindseligkeit/LiBstrauen) und "Halluzination" (Denkstörung) enthalten, kann der

therapeutische Haupteffekt von Amisulprid in der antipsychotischen Eigenschaft gesehen werden. Auch dies entspricht der mittels der AMP-Dokumentation gemachten Beobachtung.

Innerhalb der ersten 7 Tage sind jedoch für Haloperidol zusätzliche deutliche Effekte in den Subskalen Angst/Depression, Aktivierung und Anergie zu erkennen.

Die auf Grund pharmakologischer Untersuchungen wie auch an Studien mit dem ähnlich strukturierten Sulpirid entwickelte Annahme eines antidepressiven Potentials von Amisulprid (vgl. 2.4., S. 14) läßt sich - zumindest in der antipsychotischen Dosierung - im Vergleich mit Haloperidol kaum bestätigen. Die Subskalen Angst/Depression und Anergie weisen keine wesentliche Besserung des Zustandsbildes auf. Dies obwohl die BPRS-Skala jüngsten Untersuchungen zufolge (vgl. SCHIED et al. 1983, S. 156) die depressive Symptomatik deutlicher und differenzierter erfassen soll als die AMP-Dokumentation. Auch im somatisch-depressiven Syndrom des AMP war für Haloperidol eine Überlegene Wirkung erkennbar, wenngleich dieser Faktor nicht gleichsinnig mit dem des BPRS ist, da er noch Aspekte der Subskala Anergie mit umfaßt (vgl. FREUDEN-THAL et al. 1977). Dabei ist allerdings die Tatsache mitzuberücksichtigen, daß sowohl im somatisch-depressiven Syndrom der AMPD wie auch in der BPRS-Subskala Angst/Depression die Haloperidol-Patienten jeweils die höheren Ausgangsscores hatten und dessen Wirkungsmöglichkeiten bei extremeren Werten u.U. deutlicher wurden. Das Umgekehrte kann auch für die paranoide Symptomatik bei der Amisulpridgruppe gelten.

5.3.3. Diskussion der BPRS-Einzelverläufe

Da die statistische Analyse der Befunde eingeschränkt ist, erscheint es sinnvoll, die BPRS-Einzelverläufe näher zu betrachten und insbesondere Anzahl und Merkmale derjenigen Patienten herauszugreifen, deren Besserung besonders eindrucksvoll war bzw. nicht eintrat. Selbstverständlich vermögen solche Beobachtungen auf der Ebene des Einzelfalls höchstens eine Tendenz anzugeben, keinesfalls jedoch den statistischen Schluß zu ersetzen.

Zweifellos ist Pat. 5 derjenige Patient, der am stärksten zur Besserung der Amisulpridgruppe beiträgt. Es handelt sich bei ihm um das Erstauftreten einer akuten schizophrenen Episode (ICD 295.4), deren Diagnose in den meisten Fällen "Rückbildung innerhalb weniger Wochen oder Monate ..., selbst ohne Behandlung impliziert" (Diagnoseschlüssel psychiatrischer Krankheiten 1980, S. 37).

Einen nur gering beeinflussten und vor allem in der letzten Behandlungswoche feststellbaren Abfall der Symptomatik haben in der Amisulpridgruppe die Patienten 1, 3, 6 und 20, deren Diagnosen die hebephrene, katatone und paranoide Form der Schizophrenie umfaßt. Dabei konnte bei Pat. 1 und 20 die Dosisreduktion nicht beibehalten werden, da sich das klinische Bild verschlechterte. Pat. 15 der Amisulpridgruppe zeigt nach einer Zunahme der Symptomatik zu Beginn der Therapie langsame Erholung. Auch bei ihm ist nicht auszuschließen, daß in diesem Verlauf sich eher die "wechselnde Intensität" (Diagnoseschlüssel S. 32) des Krankheitsbildes "subakuter Verwirrtheitszustand" (ICD 293.1) ausdrückt, als ein Einfluß des Medikamentes.

In der Haloperidolgruppe zeigen innerhalb der 1. Behandlungswoche vor allem die 3 Patienten 7, 10, 12 (ICD 295.7, 295.7, 297.0) eine schnelle Reduktion der Symptomatik. Im Verlauf der Behandlung bessern sich noch Pat. 16 (ICD 295.6) und 17 (ICD 295.7) im Sinne langsamer Erholung. Kein wesentlicher Einfluß war auf die Patienten 4 (ICD 291.9) und 13 (ICD 295.3) zu erkennen, deren Verlauf überwiegend plateauförmig ist. Die Abbruchpatienten 18 (ICD 295.3) und 19 (ICD 295.7) zeigen einen schwankenden Verlauf, der klinisch offensichtlich keine Besserung erkennen läßt. SCHIED et al. 1983 machten - wie auch andere Autoren (ebd.) - anhand des BPRS die Feststellung, daß die Psychopathologie wie auch die Diagnose keine prognostische Validität zur Voraussage des Behandlungserfolges hat (ebd. S. 156). Dies zeigt sich auch in der vorliegenden Studie, da sich Patienten ähnlicher Ausgangsscores bzw. gleicher Diagnose unter Haloperidol sowohl besserten wie auch verschlechterten oder nicht beeinflußt wurden (Pat. 7, 8, 10 vs. 13, 18, 19).

5.3.4. Zusammenfassung

- Die BPRS-Skala weist für die Haloperidolgruppe einen schnelleren Wirkungseintritt in der 1. Behandlungswoche aus, der sich auch auf der Ebene der Einzelverläufe bei einer größeren Anzahl von Patienten (6) gegenüber Amisulprid (3) wiederfindet. Der sofortige Wirkungseintritt muß als das stärkste Kriterium - zumindest bei befristeter Therapie und kleiner Stichprobe - für die Beurteilung therapeutischer Potenz angesehen werden, da hier der Einfluß des Medikamentes noch unabhängig vom Spontanverlauf beobachtbar ist.
- Die Zielsymptomatik beider Präparate entspricht der

auch in der AMP-Dokumentation festgehaltenen, beide greifen vornehmlich an der paranoid-halluzinatorischen Symptomatik an.

- Wie sich ebenfalls schon im AMP zeigte, erweist sich für Haloperidol ein breiteres Wirkungsspektrum in dem Sinne, daß mehr Subskalen - insbesondere diejenigen, die die depressiven Aspekte erfassen - günstig beeinflußt werden.
- Eine auffällige antidepressive Wirkung ist für Amisulprid während des Behandlungsverlaufs nicht erkennbar. Dies mag u.U. auf die höhere antipsychotische Dosierung zurückführbar sein, da die bipolaren Eigenschaften für Amisulprid vor allem im Zusammenhang mit verschiedenen hohen Dosen stehen sollen (vgl. 2.5., S. 16).
- Die Ergebnisse dieser Studie verweisen auf einen Unterschied zum nah verwandten Sulpirid, dessen antipsychotische Wirkung im Vergleich zu Haloperidol nach den Beobachtungen von CASSANO et al. 1975 im Rahmen einer Doppelblindstudie schneller einsetzt und eine breitere Symptomatik abdeckt. Im Gegensatz zu Haloperidol umfaßt die Wirkung von Sulpirid auch die BPRS-Subskala Angst/Depression. Dennoch erreichte der Unterschied beider Medikamente auch bei CASSANO et al. nicht das Niveau statistischer Signifikanz zwischen den Gruppen.

Andererseits entsprechen die vorliegenden Daten den von MANN et al. (1984) in einer offenen Studie gewonnenen. Auch diese Untersucher konnten keinen Einfluß von Amisulprid auf die BPRS-Subskala Anergie bzw. das AMP-Syndrom Apathie erkennen.

5.4. Diskussion der neurologischen Befunde beider Gruppen

5.4.1. Zum Verhältnis von neuroleptisch bedingtem Parkinsonsyndrom und Spätdyskinesien

Ganz besonderes Interesse gilt der Frage nach einem Unterschied beider Medikamente hinsichtlich extrapyramidalen Nebenwirkungen. Wie unter 2.5., S. 16 ausgeführt, bestehen auf Grund der pharmakologischen Eigenschaften von Amisulprid Erwartungen, daß das EPMS in geringerem Ausmaß von der antipsychotischen Therapie betroffen wird.

Dies gilt nicht nur im Hinblick auf unerwünschte Nebeneffekte während der Therapie - wie sie vor allem Früh-dyskinesien, Akathisie und Parkinsonsyndrom darstellen - sondern auch im Hinblick auf die Entwicklung von Spätdyskinesien wie sie beispielsweise von Haloperidol aber auch anderen klassischen Neuroleptika induziert werden.

Die Ursache für die Entwicklung von Spätdyskinesien ist noch nicht befriedigend geklärt. Von der pharmakologischen Beeinflußbarkeit her verhalten sie sich konträr zum neuroleptisch induzierten Parkinsonoid, da vor allem das Absetzen von Neuroleptika zur Exazerbation der Spätdyskinesie im Sinne eines Entzugssyndroms führen kann (vgl. BALDESSARINI et al. 1978, MASRALLAH 1980). Dementsprechend verschlechtern auch die das Parkinsonsyndrom günstig beeinflussenden Anticholinergika das klinische Bild der Spätdyskinesie. Während der Parkinsonismus als Ausdruck bestehender Rezeptorblockade angesehen wird, wird für die Spätdyskinesie angenommen, sie sei Folge neurotoxisch bedingter Hyper-sensibilität oder Ausdruck des durch die vorangegangene

Blockade erhöhten Dopamin-turnovers. Bei beiden Krankheitsbildern lassen sich post mortem Veränderungen der Basalganglien wie auch des Mittelhirns nachweisen (BALDESSARINI et al. 1978). Der innere Zusammenhang beider Krankheitsbilder ist wahrscheinlich in der reziproken funktionellen Beziehung zwischen dopaminergen und cholinergen Mechanismen zu sehen (ebd. S. 996, vgl. auch CARLSSON 1978). Trotz dieser Zusammenhänge gibt es bisher keine Anzeichen dafür, daß Patienten mit neuroleptisch bedingtem Parkinsonismus oder Frühdyskinesien verstärkt zur Entwicklung von Spätdyskinesien neigen, wenngleich auf der Grundlage retrospektiver Untersuchungen bei den Patienten mit Spätdyskinesie die Krankengeschichte häufig das Auftreten eines Parkinsonoids aufweisbar ist (BALDESSARINI et al. 1978, S. 995). Weiterhin bestehen beim Auftreten der Spätdyskinesien große individuelle Unterschiede bzgl. verabreichter Dosis, des Zeitraums nach der Therapie und dem Alter der betroffenen Patienten (ebd.).

Entsprechend diesem Stand der Erkenntnisse ist es heute noch nicht möglich, aus dem Auftreten extrapyramidaler Symptomatik während der Therapie auf die größere Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Spätdyskinesie zu schließen bzw. umgekehrt auf deren Verminderung bei geringem Einfluß eines Präparates auf nigrostriäre Strukturen.

In bezug auf die vorliegende Studie sei noch festgestellt, daß kein Patient mit diagnostizierter Spätdyskinesie teilnahm, wenngleich zu berücksichtigen ist, daß Parkinsonismus diese auch larvieren kann. Unkontrollierte Einflüsse auf Grund der Verabreichung von Anticholinergika auf die neurologischen Befunde sind daher nicht zu erwarten.

5.4.2. Neurologische Befunde der AMP-Dokumentation

Während keines der im AMP erfaßten Symptome während der Amisulpridbehandlung eine auf dem 10%-Niveau nachweisbare Veränderung erfuhr, war dies für die Haloperidolgruppe beim Einzelsymptom "mittel- bis grobschlägiger Tremor" ($p \leq 0.1$) der Fall. Wenngleich dieses Symptom auf Grund seiner Reversibilität (vgl. POECK 1977, S. 404) nicht als schwerwiegend anzusehen ist, verweist es doch auf eine stärkere Beeinflussung des EMFS durch Haloperidol. Auch das neurologische Syndrom des AMP 4 wies einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Medikamentengruppen ($p \leq 0.01$), aber auch im Zeitverlauf für beide Gruppen ($p \leq 0.05$) auf. Der noch bei Abschluß der Studie feststellbare Gruppenunterschied ($p \leq 0.001$) geht zurück auf den 7. Behandlungstag, danach schieden 4 Patienten aus der Haloperidolgruppe aus. In der Haloperidolgruppe steigt zwischen dem 4. und 7. Tag die EMFS-Symptomatik stark an, während in der Amisulpridgruppe bis zum 14. Tag keine Zunahme zu beobachten ist, dann zeichnet sich allerdings auch hier die Wirkung auf das EMFS ab.

5.4.3. EMFS-Verlaufskurven

Die statistische Auswertung der EMFS-Verlaufskurven Rigor, Tremor, Akinese (vgl. S. 50), wie sie sich aus den Skalen nach WEBSTER und SIMPSON ergeben, war nicht möglich. Sie zeigen alle drei für Haloperidol am 7. Tag einen maximalen Wert auf. Die Rigorsymptomatik nimmt bis zum Tag 7 kontinuierlich zu, während der Tremor erst zwischen 2. und 4. Tag ansteigt, die Akinese nach dem 2. Behandlungstag. Der Abfall der drei Kurven nach dem 7. Behandlungstag ist unter dem Aspekt des Abbruchs der Pat. 9, 10, 12, 19 zu sehen, von denen allerdings nur Pat. 9 (Rigor, Tremor, Akinese) und Pat. 19 (Rigor) wesentlich zum Gesamtscore beitragen.

Der mögliche Einfluß der Akinetonbehandlung wird noch im folgenden diskutiert.

Demgegenüber zeigt die Amisulpridgruppe keine so starke Zunahme unerwünschter Nebenwirkungen. Der Verlauf der Rigor-Scores hat bis zum 4. Tag eine der Haloperidolgruppe entsprechende Steigung, um dann ein Plateau zu erreichen. Der 14. Tag bringt den Maximalwert dieser Symptomatik aus. Dasselbe gilt bzgl. des Tremor. Auch hier ist der maximale Wert am 14. Tag erreicht. Die Reaktion der Amisulpridpatienten setzt zwar schon am 2. Behandlungstag stärker ein als in der Haloperidolgruppe, dennoch ist die Differenz zwischen Ausgangs- und Maximalwert vergleichbar groß.

Die akinetische Symptomatik erreicht schon am 4. Behandlungstag das Maximum, das unter dem der Haloperidolgruppe liegt, um dann auf ein Plateau abzufallen, das deutlich über dem Ausgangswert liegt. Es ist möglich, daß ein weiterer Anstieg nach dem 14. Tag durch die anticholinerge Behandlung des Pat. 3, der zum Gesamtscore wesentlich beitrug, kuppelt wurde.

5.4.4. Primitivreflexe, anticholinerge Behandlung

Der Tab. 5 der Primitivreflexe (S. 51) ist zu entnehmen, daß während der Behandlung nur in der Haloperidolgruppe bei 3 Patienten (7, 18, 19) der Glabella-Reflex, der als - wenn auch nicht sicheres - extrapyramidales Zeichen zu verstehen ist, sich nicht mehr erschöpfte. Als Zeichen kortikaler Enthemmung (bei neuroleptischer Therapie ebenso wie bei antidepressiver) sind der Palmomental- und Orbicularis oris Reflex anzusehen, die im Verlauf der Behandlung ebenfalls nur bei den Patienten 7 und 17 der Haloperidolgruppe auftraten.

Als ein weiteres Kriterium für das Ausmaß extrapyramidalen Nebenwirkungen läßt sich die Verabreichung von Anticholinergika (Biperiden) ansehen. Auch hier werden die Haloperidolpatienten länger und mit signifikant höherer Gesamtdosis behandelt (vgl. S. 48).

Allen diesen Ergebnissen zufolge erzeugt Amisulprid in geringerem Maße extrapyramidale Störungen als Haloperidol. Dennoch müssen diese auch auf dem Hintergrund der unterschiedlichen Ausgangsvoraussetzungen beider Gruppen beurteilt werden. Ebenso ist zu beachten, daß 2 der Amisulprid-Patienten das Dosierungsschema nicht einhalten konnten (Verschlechterung des psychopathologischen Bildes), während solche Ausnahmen bei den Patienten 4 und 18 der Haloperidolgruppe nicht gemacht worden sind. Darüber hinaus ist anzunehmen, daß das Ausmaß extrapyramidalen Störungen bei individueller Dosierung geringer gewesen wäre.

5.4.5. Analyse der Patienten mit EPMS-Auffälligkeiten

Wie unter 5.1.1.3. und 5.1.1.4. ausgeführt, befanden sich in der Haloperidolgruppe insgesamt mehr Patienten mit vorbestehender EPMS-Symptomatik (Pat. 7, 10, 12, 16, 18, 19) ebenso wie sich eine größere Anzahl neuroleptisch Vorbehandelter (Pat. 7, 9, 12, 18) in dieser Gruppe befanden. Es überrascht daher auch nicht, daß allein 4 der während der Untersuchungsphase anticholinerg behandelten Patienten (7, 9, 12, 18) schon zu denen mit vorbestehender Symptomatik gehörten und 2 (7, 9) schon mit bestehendem Haloperidol-Plasmaspiegel in die Untersuchung eintraten (vgl. Tab. 10, S. 54). Auch die Patienten 7 und 9, die eine Akathisie entwickelten, ebenso wie Patient 19 mit der Früh dyskinesie gehören in diese Gruppe der von Anfang an stärker betroffenen Patienten.

Darüber hinaus ist zu beachten, daß die Haloperidol-Plasmaspiegel der Patienten 7, 9, 12 Maximalwerte im Vergleich zum Rest der Gruppe aufwiesen. Die Patienten 9, 10, 12, 19 brechen denn auch in der 2. Behandlungswoche die Untersuchung ab, Patient 18 in der dritten.

In der Amisulpridgruppe sind es dagegen 3 Patienten (5, 8, 20) mit vorbestehender Symptomatik und 2 (6, 5), bei denen neuroleptische Vorbehandlung wahrscheinlich ist (vgl. Tab. 11, S. 55, und 5.1.1.1., S. 58).

Bei den Patienten 3, 6, 8 mit den maximalen Plasmaspiegeln am Tag 7 ist auch im Laufe der Behandlung eine deutliche Zunahme der extrapyramidalen Symptomatik zu sehen; allerdings nur bei Pat. 3 stark ausgeprägt.

Die ohne vorbestehende Symptomatik in die Studie eingetretenen unvorbehandelten Patienten 1 und 15 entwickelten jeweils eine Frühdyskinesie, 2 der von Anfang an extrapyramidal auffälligen Patienten reagierten auf Amisulprid mit einer Akathisie (8, 20).

Neben den unterschiedlichen Voraussetzungen in beiden Gruppen ist eine weitere Einschränkung der Beurteilung durch die Inkonsistenz der zwei Kriterien - in der WEBSTER- und SIMPSON-Skala erreichte Scores sowie anticholinerge Behandlung - zu sehen. Während die Akineton-Behandlung (Biperiden) aus dem subjektiven klinischen Gesamteindruck verschiedener behandelnder Ärzte resultiert, wird das klinische Bild in der EFMS-Rating-Skala in einzelne von einander unabhängig zu beurteilende Aspekte zerlegt.

Dies ist insofern problematisch, als in die Beurteilung unter rein neurologischem Gesichtspunkt wahrscheinlich auch diejenigen motorischen Auffälligkeiten eingehen, die dem Krankheitsbild der Schizophrenie selbst entsprechen und die nur schwer von den extrapyramidalen

Nebenwirkungen der Medikamente zu unterscheiden sind (vgl. BALDESSARINI et al. 1978, S. 994).

Ein solcher Fall dürfte bei Patient 20 vorliegen, dessen EPMS-Ausgangsscores sehr hoch waren und dies auch während der gesamten Behandlung blieben, ohne daß er jedoch anticholinerg behandelt worden wäre. Die Annahme liegt nahe, daß sich hier ein katatones Krankheitsbild im EPMS-Befund niederschlägt, auf das Amisulprid weder im psychopathologischen Bereich noch hinsichtlich der extrapyramidalen Symptomatik einen Einfluß hatte (vgl. Aob. 3, S. 39). Ansonsten wäre der Verzicht auf Akinetonbehandlung kaum erklärlich. Auch bei Patient 3, ICD-Diagnose 295.2 ("katatone Form"), ist ein solcher Zusammenhang nicht auszuschließen. Zur Bestätigung dieser Vermutung ließen sich auch die für die Amisulpridgruppe höheren Ausgangsscores im katatonen Syndrom des AaP heranziehen. Das Bild dieses Patienten blieb durch Amisulprid ähnlich unbeeinflusst wie das des Patienten 20. Er entwickelte jedoch erst im Verlauf der Therapie den Rigor sowie eine stark ausgeprägte Akinese. Vergleichbare Symptomatik bei den Patienten 9 und 17 der Haloperidolgruppe, die auch erst im Verlauf der Therapie zum Tragen kam, führte hier bald zur Akinetonbehandlung. Bei Patient 3 war dies erst am 17. Behandlungstag der Fall, er blieb somit 14 Tage lang trotz vorhandener Symptomatik anticholinerg unbehandelt. Beide Patienten 20 und 3 sind maßgeblich für die EPMS-Gesamtscorehöhe in der Amisulpridgruppe. Unter den o.g. Gesichtspunkten ist daher zu überlegen, ob nicht nur die geringere Beeinflussung des EPMS-Systems - im Vergleich mit Haloperidol - durch Amisulprid festgehalten werden kann, sondern ob nicht auch die relativ geringe Einwirkung auf katatone Krankheitsbilder durch dieses Präparat zu beobachten ist.

5.4.6. Zusammenfassung

- Die nähere Betrachtung der einzelnen Patienten mit extrapyramidalen Symptomatik ergibt, daß die in der Haloperidolgruppe beobachtbaren Störungen (Parkinsonoid, Akathisie, Früh dyskinesie) ebenso wie die vorzeitigen Abbrüche unter denjenigen Patienten auftraten, die schon am Untersuchungstag 0
 - . zu den neuroleptisch Vorbehandelten gehörten
 - . bestehende extrapyramidale Behandlung und Akinetonbehandlung aufwiesen
 - . und Spitzenwerte im Haloperidol-Plasmaspiegel hatten.

Ein Schluß aus dem letztgenannten Umstand auf die Ausprägung der EPMS-Symptomatik verbietet sich jedoch, da die Korrelation zwischen Plasmaspiegel und Ausmaß extrapyramidalen Nebenwirkungen nicht gesichert ist (s. unten 5.5., S. 90).

Ausnahmen sind die Patienten 13 und 17, deren neurologische Symptomatik eindeutig während der Behandlung auftrat und auch anticholinerge Behandlung erforderlich machte.

Demgegenüber ist die Amisulpridgruppe unvorbelasteter.

- Es gibt Anhaltspunkte dafür, daß das katatonen Krankheitsbild zweier der mit Amisulprid behandelten Patienten die EPMS-Scores dieser Gruppe in dem Sinne mitbeeinflussten, daß hier das schizophrene Erscheinungsbild mitgeratet wurde. Dies würde den Vergleich beider Gruppen bzgl. der neurologischen Symptomatik nochmals komplizieren.

Eine katatonielösende Wirkung von Amisulprid ist bei diesen beiden Patienten nicht zu erkennen.

- Sowohl die AMP-Dokumentation wie auch die EPMS-Verlaufsscores weisen für Haloperidol eine maximale Entwicklung der extrapyramidalen Nebenwirkungen am 7. Be-

handlungstag aus sowie eine insgesamt stärkere Einwirkung von Haloperidol auf diese Strukturen.

Wenngleich in deutlich geringerem Ausmaß, so sind solche Einflüsse eindeutig auch bei Amisulprid beobachtbar. Dabei fällt auf, daß sie ihr Maximum in der 2. Behandlungswoche erreichen, d.h. daß der extrapyramidale Effekt mit deutlicher Verzögerung auftritt.

- In bezug auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Spätdyskinesien nach Amisulpridbehandlung ist auf der Grundlage der hier dargestellten Studie keine Aussage zu machen. Dies würde prospektive Untersuchungen auch längerfristige bzw. wiederholte Therapie erfordern, zumal der Zusammenhang zwischen akuten neuroleptisch induzierten Dyskinesien und Spätdyskinesien noch nicht überschaubar ist.

5.5. Dosierung, Plasmaspiegel, Prolaktinspiegel und klinische Variablen

Seit Entwicklung der gaschromatographischen Methode (vgl. FORSMAN et al. 1974a) zur Bestimmung des Plasmaspiegels von Haloperidol, konnte die Beziehung zwischen Dosierung, Plasmaspiegel, therapeutischem Effekt und Nebenwirkungen für dieses Medikament näher untersucht werden. Entsprechende Untersuchungen für Amisulprid stehen noch aus. Auf Grund der geringen Anzahl von Patienten sowie der lückenhaften Daten (Verweigerung der Blutabnahme, Abbrüche), erscheint der Versuch, das Verhältnis von Plasmaspiegel, Prolaktinspiegel und klinischer Effektivität durch Korrelationen zu erfassen, nicht sinnvoll.

Die Beziehung zwischen Haloperidol-Dosis und Plasmaspiegel ist auch bisher in der Literatur nicht etabliert, es besteht eine große interindividuelle Variabilität (vgl. FORSMAN et al. 1974b, MORSELLI et al. 1979, S. 33 sowie ders. 1980). Ebenso wenig ist dies für die Beziehung zwischen Plasmaspiegel und klinischer Wirkung der Fall (vgl. CRESSMANN et al. 1974, S. 102), obwohl aktive Metaboliten keine Rolle zu spielen scheinen (FORSMAN et al. 1974b).

Gleichwohl besteht MORSELLI et al. (1980) zufolge eine signifikante Beziehung zwischen Haloperidol-Plasmaspiegel und extrapyramidalen Nebenwirkungen (ebd., S. 535). Auch korrelieren Dosishöhe und Plasmaspiegel den Beobachtungen dieser Autoren zufolge intra-individuell; bei FORSMAN et al. (1977) wurde eine lineare Beziehung gefunden (S. 401), SHVARTSBURO et al. (1983) fanden eine nichtlineare Relation (S. 11).

Der Einfluß von Anticholinergika auf den Plasmaspiegel bzw. auf die Bioavaliabilität von Haloperidol wurde zunächst kontrovers diskutiert (vgl. MORSELLI et al. 1980), scheint jedoch neueren Untersuchungen zufolge keine Rolle zu spielen (SHVARTSBURO et al. 1983).

Zwischen Haloperidol-Plasmaspiegel und PRL-Spiegel besteht eine enge Beziehung (MORSELLI et al. 1980, FORSMAN et al. 1977), die auch für Amisulprid auf Grund von Tierversuchen und unveröffentlichten Untersuchungen anzunehmen ist. Für das ähnlich strukturierte Sulpurid wurde sie nachgewiesen (GRUEN et al. 1978). Dabei scheint über längere Zeiträume auch keine Toleranz des tuberoinfundibulären Systems einzutreten, wie dies für das extrapyramidale beobachtet worden ist. Dies läßt auf einen engen Zusammenhang zwischen antipsychotischer Wirkung und PRL-Spiegel schließen (CARLSSON 1978). Da die Erhöhung des PRL-Spiegels

als Maß "postsynaptischer" Dopaminblockade angesehen werden kann, lag die Annahme eines Zusammenhangs zwischen PRL-Freisetzung und antipsychotischer Potenz nahe, ähnlich wie dies früher für den Einfluß auf striäre Strukturen geltend gemacht wurde.

Dies mag die grobe Klassifikation von Gruppen von Neuroleptika (vgl. GRUEN et al. 1978) ermöglichen, wenngleich die Wirkweise von Clozapin auch hier die Notwendigkeit dieses Zusammenhangs in Frage stellt (BERGER et al. 1978). Auf individueller Ebene jedenfalls scheint keine Beziehung zwischen PRL-Sekretion und klinischer Wirksamkeit erkennbar zu sein (vgl. MIELKE et al. 1977).

Auch die zwei erst kürzlich durchgeführten Doppelblindstudien mit dem Amisulprid strukturell verwandten Sulpirid von EDWARDS et al. (1980, Sulpirid vs. Trifluoperazin) und RAMA RAO et al. (1981, Sulpirid vs. Haloperidol) ließen keinen Zusammenhang zwischen Plasmaspiegel bzw. PRL-Spiegel mit der antipsychotischen Effektivität oder extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen erkennen.

Die vorliegenden Daten weisen für die Amisulpridgruppe einen der mittleren Dosis entsprechenden mittleren Plasmaspiegel auf, d.h. bei einer Dosisreduktion auf ca. 58 % sinkt der Plasmaspiegel auf ca. 52 % (vgl. Tab. 9, S. 53). Eine entsprechende Aussage ist für die Haloperidolgruppe nicht möglich. Es gibt jedoch Anzeichen für die oben erwähnte intraindividuelle Korrelation zwischen Plasmaspiegel und Dosishöhe (vgl. Pat. 4, 7, 17, Tab. 10, S. 54).

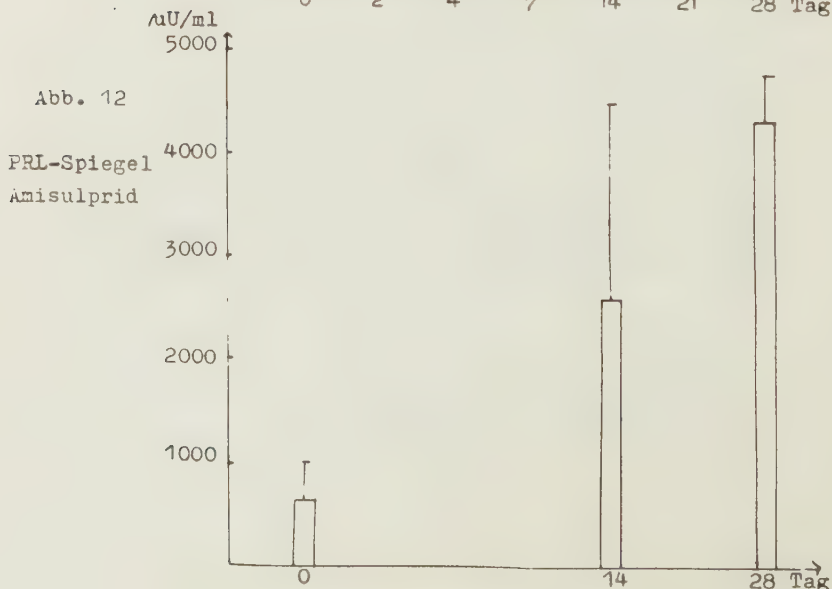
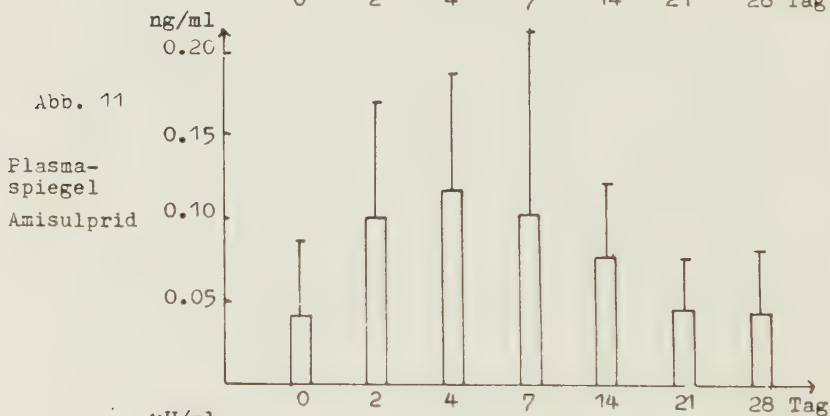
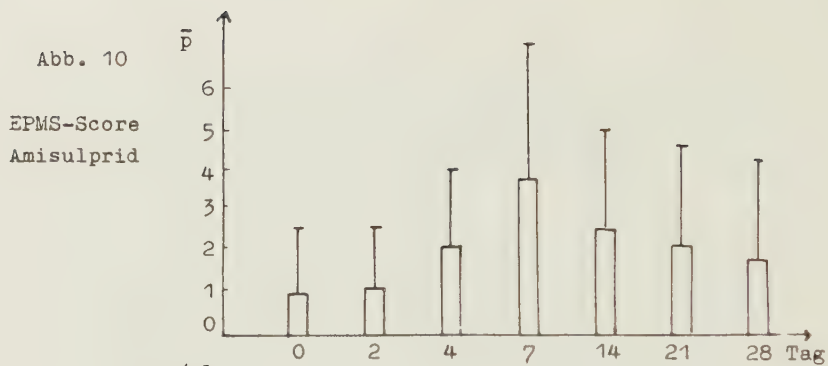
Hinsichtlich des PRL-Spiegels konnte für die Haloperidolgruppe kein Wert ermittelt werden (maximaler Wert 4651 μ U/ml), der vergleichbar hoch wie die Werte der Patienten 5 und 8 (5704 μ U/ml bzw. 7855 μ U/ml) der Amisulpridgruppe gewesen wäre. Dennoch ist ein Schluß

auf eine möglicherweise größere PRL-Sekretion unter Amisulprid nicht möglich, da die Daten von nur 3 Patienten der Haloperidolgruppe zum Vergleich zur Verfügung stehen.

Es ist daher auch nicht möglich, die Beziehung zwischen extrapyramidalen Nebenwirkung und PRL-Spiegel zu untersuchen. Die 2 Patienten 13 und 16 der Haloperidolgruppe (3887 μ U/ml bzw. 4230 μ U/ml) entwickelten behandlungsbedürftige extrapyramidale Symptome, nicht jedoch Patient 4 (4199 μ U/ml). Patient 4 gehört zu denjenigen, deren psychopathologisches Bild von Haloperidol kaum beeinflusst wurde. Er hatte zu allen Meßzeitpunkten die niedrigsten Plasmaspiegel (Maximum 5,4 ng/ml, Tag 7 bei $M = 19,8 \pm 11,9$). Dies liegt einerseits noch im Rahmen der von MARSELLI et al. (1979) festgestellten interindividuellen Variabilität, dennoch ist durch seinen Index (297.9) u.U. ein Hinweis auf bestehende Enzyminduktion gegeben. Andererseits muß aus dem PRL-Spiegel auf deutliche antidopaminerge Wirksamkeit geschlossen werden.

Auch in der Amisulpridgruppe zeichnet sich kein Zusammenhang zwischen PRL-Spiegel und extrapyramidalen Nebenwirkungen ab. Die Patienten mit den höchsten Werten 5, 6, 8 zeigen zwar alle EPMS-Symptomatik, die jedoch geringer ausgeprägt ist als beispielsweise die des Patienten 2 (2467 μ U/ml, Tag 14).

Unten stehende Abbildungen 10, 11, 12, S. 94 geben einen Überblick über Plasmaspiegel, PRL-Spiegel und EPMS-Scores der besonders interessierenden Amisulpridgruppe.



Abschließend ist festzuhalten:

- In der Literatur werden die Zusammenhänge zwischen Dosis, Plasmaspiegel, therapeutischer Wirkung und Nebenwirkungen (extrapyramidale wie neuroendokrinologische) für Haloperidol noch kontrovers diskutiert. In bezug auf Amisulprid stehen entsprechende Untersuchungen noch an. Für das wesentlich eingehender untersuchte strukturell ähnliche Sulpirid sind diese Zusammenhänge noch nicht nachgewiesen.
- Ein Gruppenvergleich der o.g. Variablen konnte nicht durchgeführt werden. Die vergleichsweise hohen Einzelwerte in der Amisulpridgruppe könnten eine stärkere Wirkung dieses Präparats auf den PRL-Spiegel anzeigen.

6. Abschließende Einschätzung der Ergebnisse der Doppelblindstudie Amisulprid vs. Haloperidol

Die hier vorgelegte Doppelblindstudie sollte dazu beitragen, die klinischen Wirkungen des neu entwickelten substituierten Benzamids Amisulprid im Rahmen psychiatrischer Therapie auf der Basis standardisierter Bedingungen einzuschätzen. Im Vergleich mit dem Neuroleptikum Haloperidol sollte zu folgenden Fragen Stellung genommen werden:

- Wie ist die antipsychotische Wirksamkeit von Amisulprid einzuschätzen?
- Welche unerwünschten Nebenwirkungen - insbesondere auf das extrapyramidale System - sind zu erwarten?
- Ist ein Zusammenhang zwischen Dosis, Plasmaspiegel, Prolaktinspiegel und klinischen Variablen erkennbar?

6.1. Voraussetzungen der Doppelblindstudie

Es wurden insgesamt 19 Patienten mit akut psychotischer Symptomatik über einen Zeitraum von 28 Tagen mit Haloperidol (10) bzw. Amisulprid (9) therapiert.

- Auf Grund der randomisierten Zuordnung der relativ kleinen Stichprobe zu einer der beiden Medikamentengruppen, kam es in der Haloperidolgruppe zu einer Häufung derjenigen Patienten, die durchschnittlich älter waren, deren Krankheitsbeginn länger zurücklag und die neuroleptisch und anticholinerg vorbehandelt in die Studie eintraten. Demgegenüber überwogen in der Amisulpridgruppe die jüngeren Patienten sowie solche, die erstmals stationär aufgenommen wurden. Eine vergleichsweise bessere Motivation zur Therapie ist bei ihnen anzunehmen (MÖLLER und BENKERT 1980).
- Da sich diese Unterschiede insbesondere in den Anfangsscores des BPRS (vor allem in den Subskalen

Angst/Depression und Aktivierung) sowie im somatisch-depressiven Syndrom des AMP niederschlägt, ist der statistische Vergleich beider Gruppen nur eingeschränkt möglich.

Der auf beiden Skalen beobachtbare Unterschied ist auf Grund entsprechender Interkorrelationen gleichsinnig zu interpretieren und von den Dimensionen weitgehender Übereinstimmung zwischen beiden Gruppen (akut psychotische Symptomatik) wahrscheinlich unabhängig (FREUDENTHAL et al. 1977).

- Hinzu kommt die Tatsache, daß 5 Patienten der Haloperidolgruppe die Therapie vorzeitig abbrachen. Da es nicht möglich ist, eine gleich große Zahl entsprechender Patienten aus der Amisulpridgruppe auszulesen, ist für diese Gruppe schon aus methodischen Gründen ein tendenziell vorteilhafteres Ergebnis zu erwarten (MÖLLER und BENKERT 1980).

Wenngleich die Abbrüche unter den o.g. Gesichtspunkten zu sehen sind, müssen sie doch auch als Therapieeffekte betrachtet werden: 2 der Patienten beendeten die Therapie auf Grund mangelnden Behandlungserfolges vorzeitig, 2 auf Grund von Nebenwirkungen (1 extrapyramidal, 1 vegetativ), bei einem Pat. war keine negative Medikamentenwirkung als Ursache für den Abbruch erkennbar. Bei den 3 letztgenannten Patienten war eine erhebliche Besserung des psychopathologischen Bildes zu beobachten.

6.2. Psychopathologische Befunde

Trotz der unter 6.1. genannten Einschränkungen und unter Berücksichtigung der Tatsache, daß auch modernste psychopharmakologische Meßmethoden nur grobe Orientierungshilfen in bezug auf differente Wirkungsspektren psychoaktiver Substanzen bieten können (HEIMANN 1975), sind doch

folgende Feststellungen im Hinblick auf die therapeutische Effektivität beider Medikamente zu treffen:

- Weder über den initialen Behandlungszeitraum (7 Tage) noch über den gesamten Therapiezeitraum (28 Tage) ließ sich im psychopathologischen Bild ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen feststellen. Beide Gruppen zeigten signifikante Effekte über die Behandlungszeit. Dennoch ist für Haloperidol trotz der schlechteren Voraussetzungen ein insgesamt schnellerer und ausgeprägterer Wirkungseintritt, der sich in beiden Skalen spiegelt, erkennbar. Die initiale Wirkung von Amisulprid scheint schwächer zu sein. Dies ist insofern von Bedeutung, als die beobachtbare Medikamentenwirkung zu Therapiebeginn noch relativ unabhängig vom - über längere Behandlungszeiträume nicht einschätzbaren - Spontanverlauf ist. Dieser ließe sich nur durch eine placebo-kontrollierte Studie beurteilen, die für die akut psychiatrische Situation nicht in Betracht gezogen werden kann.
- Innerhalb der AMP-Dokumentation sind für beide Medikamente das paranoide, das hostile und das somatisch-depressive Syndrom als Leitsyndrome psychopathologischer Besserung anzusehen. Dabei erzielt Haloperidol die vergleichsweise stärkere Wirkung im somatisch-depressiven Syndrom.
Im Rahmen der BPRS-Beurteilung spiegelt sich die Wirkung von Amisulprid vornehmlich in den Subskalen Denkstörung und Feindseligkeit/Mißtrauen, während der therapeutische Effekt von Haloperidol sich auch hier in der zusätzlichen Beeinflussung depressiver Symptomatik und Aktivierung als breiter erweist. Dabei ist zu berücksichtigen, daß diese psychopathologischen Aspekte bei Untersuchungsbeginn in der Haloperidolgruppe überwogen.

- Für beide Medikamente erwies sich also ein klarer anti-psychotischer Effekt, der sich für Amisulprid in der gezielten Einwirkung auf das akut psychotische Krankheitsgeschehen im Sinne paranoid-halluzinatorischer Symptomatik nachweisen ließ.
- Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten jedoch auf ein breiteres Wirkungsspektrum von Haloperidol, das in der sofort einsetzenden zusätzlichen Beeinflussung depressiver Symptomatik sowie von Erregungszuständen zum Ausdruck kommt.

Die auf Grund pharmakologischer Eigenschaften bestehende Erwartung einer antidepressiven Wirkung von Amisulprid konnte bei antipsychotischer Dosierung nicht bestätigt werden: Auch MAIN et al. (1984) konnten antidepressive Effekte bei Amisulprid nicht beobachten. Obwohl CASSANO et al. (1975) in einer vergleichbaren Untersuchung für das strukturell verwandte Sulprid eine dem Haloperidol deutlich überlegene antidepressive Wirkung von Sulprid beobachteten.

6.3. Neurologische Befunde

Die positive Beeinflussung der psychopathologischen Symptomatik muß in Relation zu den unerwünschten Nebenwirkungen gesehen werden:

- Eine signifikante Differenz beider Gruppen ($p \leq 0.0001$) ergab sich im neurologischen Syndrom des AMP nach 7 Behandlungstagen. Sie wirkte sich noch in der Differenz über den gesamten Behandlungszeitraum aus ($p \leq 0.001$). Ein Haupteffekt zwischen beiden Medikamenten bestand nach 7 Tagen zugunsten von Amisulprid, das signifikant weniger EPMS-Störungen bewirkte ($p \leq 0.05$). Die stärkere Ausprägung sowie das gehäufte Auftreten extrapyramidalen Symptomatik in der Haloperidolgruppe schlägt sich auch in weiteren Indikatoren, die jedoch keine statistische Auswertung erlauben, nieder:

In der EPMS-Rating-Skala von WEBSTER und SIMPSON, den Primitivreflexen und der anticholinergen Behandlung.

- Eine Diskrepanz zwischen EPMS-Scores und anticholin-
erger Behandlung läßt vermuten, daß in die EPMS-
Scores auch die dem schizophrenen Krankheitsbild
eigene Symptomatik einging. Es ist anzunehmen, daß
2 Patienten der Amisulpridgruppe katatone Phänomene
zeigten. Ihr psychopathologisches ebenso wie ihr
neurologisches Bild blieben durch Amisulprid unbe-
einflußt. Auch dies erschwert den Vergleich zwischen
beiden Gruppen.
- Die in dieser Studie gemachten Beobachtungen weisen
dennoch klar auf die stärkere Hemmung extrapyrami-
daler Bahnen durch Haloperidol hin, wenngleich gerade
das Ausmaß dieser Differenz beider Präparate auf
Grund der sehr unterschiedlichen Ausgangslage der
Stichproben nicht zu ermessen ist. Möglicherweise
ist bei gleicher Verteilung psychopathologischer
wie auch neurologischer Merkmale eine geringere
Differenz zu erwarten.
- Unabhängig vom Gruppenvergleich ist für Amisulprid
ein Einfluß auf das EPMS deutlich nachweisbar. Er
erreicht seinen Höhepunkt in der 2. Behandlungswoche.
Diese Verzögerung mag einerseits Ausdruck der über
kürzere Zeiträume gegebenen geringeren Beeinflussung
striärer Strukturen sein; es ist aber nicht auszu-
schließen, daß wiederholte bzw. längerfristige Be-
handlung nicht auch eine sukzessiv zunehmende Wir-
kung auf das EPMS hat.
- Der pathophysiologische Zusammenhang zwischen neuro-
leptisch bedingtem Parkinson-Syndrom und Spätdyskine-
sien ist entsprechend der Literatur noch fraglich
(BALDISSARINI et al. 1978, BERGER et al. 1978,
CARLSSON 1978) und es gibt noch keine ausreichenden
Erklärungsmodelle. Es ist daher auch nur durch lang-

fristig prospektive Beobachtung möglich, zu beurteilen, ob eine über kürzere Zeiträume gesehen geringere Beeinflussung des EPMS durch Amisulprid auch eine Senkung der Häufigkeit von Spätdyskinesien nach sich zieht. Dies ist insbesondere wegen der großen interindividuellen Unterschiede bzgl. verabreichter Dosis, Manifestationshäufigkeit der psychiatrischen Krankheit sowie des behandlungsfreien Intervalls für das Auftreten der Spätdyskinesien kaum möglich.

6.4. Plasmaspiegel, Prolaktinspiegel und klinische Variablen

- Die Haloperidol betreffende Literatur seit 1974 weist für die Zusammenhänge zwischen den o.g. Variablen kein einheitliches Bild auf. Es sind für die Beziehung von Dosis und Plasmaspiegel für manche Autoren intraindividuelle Korrelationen beobachtbar (vgl. MORSELLI et al. 1980, FORSMAN et al. 1977, SHVARTS-BUND et al. 1983), die jedoch verschieden beschrieben werden. Auch der Zusammenhang zwischen PRL-Spiegel und antipsychotischer Effektivität bzw. dem Ausmaß extrapyramidalen Nebenwirkungen findet widersprüchliche Beurteilung.

Für Amisulprid existieren entsprechende Untersuchungen noch nicht.

- Auf Grund der lückenhaften Daten ist in der vorliegenden Studie eine statistische Auswertung nicht möglich. In bezug auf Amisulprid läßt sich festhalten, daß eine 52 %-ige Dosisreduktion auch eine etwa entsprechende (58 %) Reduktion des Plasmaspiegels nach sich zieht, ohne daß damit eine Senkung des PRL-Spiegels verbunden wäre.

Auch vergleichbare Untersuchungen für das strukturell verwandte Sulpirid ergaben in den Doppelblindstudien von EDWARDS et al. (1980) und RAMA RAO et al. (1981)

keinerlei Korrelationen zwischen Dosis, Plasmaspiegel, PRL-Sekretion und antipsychotischer bzw. extrapyramidaler Wirkung.

Angesichts der Komplexität dieser Zusammenhänge ist auch hier weitere Forschung erforderlich.

Die antipsychotische Wirksamkeit von Amisulprid hat sich erwiesen. Die Tatsache, daß zwischen den beiden Medikamentengruppen kein signifikanter Unterschied hinsichtlich ihrer therapeutischen Wirkung beobachtbar war, ermöglicht den Schluß auf die Äquivalenz dieser Präparate noch nicht. Stellt man die ungleiche Ausgangslage beider Gruppen in Rechnung, so läßt sich eine größere neuroleptische Potenz von Haloperidol vermuten. Die extrapyramidalen Nebenwirkungen von Amisulprid sind klar ausgeprägt. Auf Grund des vorliegenden Materials ist jedoch nicht auszusagen, ob sich ein Vorteil gegenüber klassischen Neuroleptika bietet. Ein Zusammenhang zwischen klinischen Variablen, Amisulprid-Plasmaspiegeln bzw. der PRL-Sekretion ist auf individueller Ebene nicht nachweisbar.

7. Abstrakt

Die Einführung des Clozapins machte die Revision des Begriffs "Neurolepticum" erforderlich. Auch bei den substituierten Benzamiden handelt es sich um eine Substanzklasse mit antipsychotischer Wirkung bei nur leichten EPMS-Effekten. Sie fordern zur Überprüfung herkömmlicher Rezeptormodelle des ZNS heraus - eine noch offene Kontroverse. Das aus Sulpirid und Sultoprid entwickelte Orthoanisamid Amisulprid zeichnet sich im Tierversuch durch die starke Hemmung Apomorphin induzierten Erbrechens aus, ohne jedoch apomorphininduzierte Stereotypien zu hemmen oder katalaptisch zu wirken. In vitro wird die dopaminabhängige Adenylat-Cyclase nicht gehemmt

Die hier diskutierte - von KLEIN et al. (1983) vorgelegte - randomisierte Doppelblindstudie vergleicht über 28 Tage an 19 akut schizophrenen Patienten Wirkungen und Nebenwirkungen von Amisulprid (9) mit Haloperidol (10). - Statistische Analyse war auf Grund von 5 Therapieabbrüchen in der Haloperidolgruppe nur eingeschränkt möglich. Die psychopathologischen Befunde (ALDP-System, BPRS) wiesen deutliche antipsychotische Potenz für Amisulprid aus, bei - verglichen mit Haloperidol - verzögertem Wirkungseintritt und überwiegend auf paranoid-halluzinatorischer Symptomatik begrenztem Wirkungsspektrum. Antidepressive Effekte waren bei antipsychotischer Dosierung nicht beobachtbar. Die neurologischen Befunde (WEBSTER-, SILPSON-Skala) ergaben für Amisulprid vergleichsweise schwächere, dennoch deutlich ausgeprägte EPM-Nebenwirkungen. Bei erheblicher Steigerung der PRL-Sekretion ist auf Grund der vorliegenden Daten kein Zusammenhang zwischen klinischen Variablen und PRL- bzw. Amisulpridplasmaspiegeln nachweisbar.

A N H A N G

Teil I

Anamnese und Behandlungsverlauf der beteiligten Patienten

Patient 1: männlich, geb. 25.11.1955

Diagnose: ICD. 295.1; Erstmanifestation 1970; 4. stationäre Aufnahme

Aufnahme: Patient war vorbehandelt; bei der Aufnahme depressiv verstimmt, denkzerfahren, Beziehungs-ideen, akustische Halluzinationen, Ich-Störungen und Beeinträchtigung der Konzentration

Behandelt mit Amisulprid 2163

Verlauf: 28.1. - 25.2. = 28 Tage

2. Tag: Okulogyre Krise, Remission ohne Akineton

10. Tag: leichte Besserung, Patient ist geordneter, zeigt Krankheitsgefühl

16. Tag: leichte Verschlechterung, Dosis wird verdoppelt

23. Tag: Besserung der Symptomatik, Distanzierung von akustischen Halluzinationen

28. Tag: keine Veränderung zum 23. Behandlungstag

Weiterbehandlung: 15 mg Haloperidol, Umstellung auf Imap und Entlassung

Patient 2: männlich, geb. 5.3.1932

Diagnose: 297.2; Erstmanifestation 1970; 2. stationäre Aufnahme

Aufnahme: Patient war mit Valium vorbehandelt; bei der Aufnahme ängstliche Stimmung, Wahngedanken, Wahnvorstellungen und Wahnwahrnehmung, akustische Halluzinationen sowie haptische Halluzinationen, starke Beeinträchtigung der Konzentration, formale und inhaltliche Denkstörungen, starke Vitalstörungen

Behandelt mit Amisulprid 2163

Verlauf: 16.4. - 14.5. = 28 Tage

16. Tag: leichte Besserung, Schlaf besser, weiter jedoch hypochondrische Befürchtungen

23. Tag: Psychopathologisch weitgehend unauffällig

28. Tag: Entlassung

Patient 3: männlich, geb. 27.1.1957

Diagnose: 295.2; Erstmanifestation; 1. stationäre Aufnahme

Aufnahme: Patient war mit Haloperidol vorbehandelt; bei der Aufnahme stuporös, akustische Halluzinationen, formales Denken gehemmt, inhaltliche Denkstörungen, Ich-Störungen.

Behandelt mit Amisulprid 2163

Verlauf: 2.5. bis 30.5. = 28 Tage

4. Tag: keine Besserung

10. Tag: Patient etwas lockerer, jedoch weiterhin akut psychotische Denkinhalte

14. Tag: leichte Besserung

18. Tag: Besserung, jedoch Weiterbestehen psychotischer Denkinhalte

21. Tag: Besserung der Stimmung, weiter Stimmen-hören

23. Tag: Kein Stupor mehr, jedoch Weiterpersistieren der Wahnideen und Halluzinationen

Weiterbehandlung: Haloperidol und Akineton, Besserung und Entlassung

Patient 4: weiblich, geb. 4.10.1926

Diagnose: 291.9; Erstmanifestation 1970; 3. stationäre Aufnahme

Aufnahme: Patientin war vorbehandelt; bei Aufnahme Denken inkohärent, leichte systematisierte Beeinträchtigungs- und Verfolgungsideen, depressive Stimmung, ängstlich gequält, akustische Halluzinationen, Körperhalluzinationen und optische Halluzinationen, keine Krankheitseinsicht.

Behandelt mit Haloperidol

Verlauf: 2.4. - 30.4. = 28 Tage, ab Tag 22 ambulant

14. Tag: Reduktion der Beeinträchtigungsideen

19. Tag: Besserung, jedoch weiter Stimmen-hören

22. Tag: Weitgehende Besserung, Entlassung und ambulante Weiterbehandlung

Patient 5: weiblich, geb. 21.4.1947

Diagnose: 295.4; Erstmanifestation; 1. stationäre Aufnahme

Aufnahme: Patientin war vorbehandelt; bei der Aufnahme war die Patientin ratlos, mißtrauisch, affektinkontinent, formale Denkstörungen, Wahnstimmung, Beziehungs- und Beeinträchtigungswahn, akustische Halluzinationen, Ein- und Durchschlafstörungen, Appetitstörungen

Behandelt mit Amisulprid 2163
Verlauf: 14.5. - 11.6. = 28 Tage
4. Tag: Besserung der psychopathologischen Symptomatik
7. Tag: völlige Distanzierung von paranoiden Ideen
9. Tag: weitgehende Besserung, jedoch noch Affektverflachung
15. Tag: sehr gute Besserung
26. Tag: Patientin berichtet über deutlich gehobene Stimmung ca. 1/2 Stunde nach Medikamenteneinnahme
28. Tag: Entlassung; Entlassungsmedikation Haloperidol

Patient 6: weiblich, geb. 19.12.1917

Diagnose: 295.3; Erstmanifestation 1973; 3. stationäre Aufnahme
Aufnahme: Patientin war vorbehandelt; bei der Aufnahme Verfolgungs- und Vergiftungswahn, diskrete Wahnwahrnehmungen, halluzinatorische Erlebnisse
Behandelt mit Amisulprid 2163
Verlauf: 30.5. - 27.6. = 28 Tage
10. Tag: weitgehende Besserung
28. Tag: Entlassung; Entlassungsmedikation Lyogen ret.

Patient 7: weiblich, geb. 8.2.1931

Diagnose: 295.7; Erstmanifestation 1968; 3. stationäre Aufnahme
Aufnahme: Patientin war vorbehandelt; bei der Aufnahme Konzentrationsstörungen, Beziehungs- und Beeinträchtigungswahn, akustische Halluzinationen, Ich- und Persönlichkeitsstörungen, depressiv, ratlos, Schuld- und Insuffizienzgefühle, Suizidgedanken
Behandelt mit Haloperidol
Verlauf: 2.6. - 30.6. = 28 Tage
1. Tag: deutliche Besserung der Psychopathologie; keine Stimmen mehr, kein Gedankenausbreiten mehr, weiter Insuffizienzgefühl
5. Tag: weitere Besserung
12. Tag: ausgeprägtes Parkinson-Syndrom; 1 Akineton ret.
15. Tag: weiter Besserung sowohl hinsichtlich Psychopathologie als auch hinsichtlich Parkinsonoid
18. Tag: Entlassung und ambulante Weiterbehandlung.
Abschließende Therapie: Haloperidol + Akineton

Patient 8: weiblich, geb. 27.6.1926

Diagnose: 295.3; 295.6; Erstmanifestation 1968;
3. stationäre Aufnahme
Aufnahme: Patientin ist vorbehandelt; bei Aufnahme
agitiert, gelegentlich verschoben, Ver-
giftungswahn, Geruchshalluzinationen, im
Affekt dysphorisch-gereizt, psychomotorisch
erregt und unruhig, keine Krankheitseinsicht.
Behandelt mit Amisulprid 2163
Verlauf: 2.6. - 30.6. = 28 Tage
7. Tag: wesentliche Besserung, Müdigkeit
28. Tag: Besserung, Umstellen auf Fluanxol Depot und
Entlassung

Patient 9: männlich, geb. 29.3.1952

Diagnose: 295.3; Erstmanifestation 1978; 4. stationäre Aufnahme
Aufnahme: Patient ist vorbehandelt; bei der Aufnahme
ratlos und agitiert, im Affekt ängstlich,
negativistisch und ambivalent, Beziehungs-
ideen, stuporös
Behandelt mit Haloperidol
Verlauf: 6.6. - 15.6. = Abbruch
4. Tag: leichte Besserung, jedoch Weiterbestehen der
Ratlosigkeit; Patient distanziert sich von
seinen Verfolgungsideen
7. Tag: Akathisie; Patient verweigert Medikamenten-
einnahme
8. Tag: Abbruch
Weiterbehandlung: Taxilan; Besserung und Entlassung

Patient 10: weiblich, geb. 1.11.1927

Diagnose: 295.7; Erstmanifestation 1975; 2. stationäre Aufnahme
Aufnahme: Patient ist unvorbehandelt; bei Aufnahme
akustische Halluzinationen, wahnhaftes Erinne-
rungs-fälschung, formale Denkstörungen,
logorrhöisch, ideenflüchtig, krankheitsunein-
sichtig
Behandlung mit Haloperidol
Verlauf: 9.6. - 18.6. = Abbruch
1. Tag: kein Wahn mehr vorhanden, Denken verlangsamt
2. Tag: extrapyramidal-motorische Störungen (okulogyre
Krisen), 1 Akineton ret., psychopathologisch
weitgehend unauffällig
9. Tag: anhaltende Sinus-Tachykardie - Abbruch
Weiterbehandlung: Taxilan + Dociton + Tranxilium; Patient
zeigt keine tachykarde Symptomatik mehr, klagt
über Sehstörungen, Medikation wird reduziert,
Entlassung

Patient 12: männlich, geb. 8.7.1936

Diagnose: 297.0, Erstmanifestation 1977; 2. stationäre Aufnahme

Aufnahme: Patient ist vorbehandelt; bei der Aufnahme ängstlich agitiert, Verfolgungs- und Beeinträchtigungsideen, ratlos, hoffnungslos, krankheitsuneinsichtig

Behandlung mit Haloperidol

Verlauf: 11.6. - 21.6. = Abbruch

10. Tag: keine Veränderung der psychopathologischen Symptomatik, weiterhin mißtrauisch, Kontakt vermindert, Wahnsystem, keine Krankheitseinsicht, Verweigerung der Medikamenteneinnahme, Abbruch

Weiterbehandlung: Fluanxol Depot und Entlassung auf Wunsch des Patienten

Patient 13: weiblich, geb. 2.11.1931

Diagnose: 295.3; Erstmanifestation 1957; 5. stationäre Aufnahme

Aufnahme: Patientin ist unvorbehandelt; bei der Aufnahme besteht Schuldwahn, Beziehungs- und Bedeutungsideen, coenesthätische Halluzinationen, Gedankenausbreitung, Gefühl der Gefühllosigkeit, Suizidideen, im Denken eingeengt, bedingt krankheitseinsichtig

Behandlung mit Haloperidol

Verlauf: 21.8. - 18.9. = 28 Tage

2. Tag: Verschlechterung, Schuldwahn stärker, ebenso stärkere Beziehungsideen

15. Tag: leichte Besserung

28. Tag: während der gesamten Behandlungsdauer wechselndes Befinden

Weiterbehandlung: Jatroneural (kurzzeitiges Verschwinden der Wahnsymptomatik); Adolept (Besserung und Entlassung)

Patient 14: männlich, geb. 9.1.1957

Diagnose: 295.1; Erstmanifestation 1979; 1. stationäre Aufnahme

Aufnahme: Patient ist unvorbehandelt; bei der Aufnahme im Affekt ratlos, ambivalent, mißtrauisch und ängstlich, in Mimik und Gestik verlangsamt, formale Denkstörungen, Beziehungs- und Bedeutungsideen, halluzinatorische Erlebnisse, Ich-Störungen, Depersonalisationserscheinungen

Behandlung mit Amisulprid 2163

Verlauf: 2.7. - 30.7. = 28 Tage
9. Tag: Halluzinatorische Erlebnisse reduziert, Patient fühlt sich entscheidungsfähiger, im Denken klarer
12. Tag: weitere Besserung und Stabilisierung
15. Tag: anhaltende Besserung, Patient ist in der Lage, ein geordnetes Gespräch zu führen
23. Tag: unter Dosisreduktion wird Patient gereizter, verweigert zeitweise die Medikamenteneinnahme
25. Tag: Patient verweigert heute wieder Medikamenteneinnahme, Verschlechterung im Affekt, ambivalentes Verhalten, Denken wird episodisch unscharf
28. Tag: Patient drängt gegen ärztlichen Rat auf Entlassung, keine medikamentöse Weiterbehandlung möglich.

Patient 15: männlich, geb. 25.5.1956

Diagnose: 293.1; 049.9; Erstmanifestation; 1. stationäre Aufnahme
Aufnahme: Patient ist unvorbehandelt; bei der Aufnahme formale und inhaltliche Denkstörungen, Ideenflucht, Vorbeireden, denkerfahren, Wahndynamik z.T. Beziehungsideen, Affektstörungen, dysphorische Stimmung, Affektverflachung, manieriertes Verhalten, leicht antriebsgesteigert, mangelnde Krankheitseinsicht, Selbstbeschädigungs- und Suizidtendenzen
Behandlung mit Amisulprid 2163
Verlauf: 11.8. - 8.9. = 28 Tage
4. Tag: Im Denken formal und inhaltlich weitgehend geordneter
7. Tag: starkes Parkinsonoid, doch weitgehende Besserung der Psychopathologie, keine Halluzinationen, keine Wahnstimmung
28. Tag: Psychischer Status gut und ausgeglichen, leichte Verflachung im Affekt und Denken
Weiterbehandlung: Haloperidol (leichte Unruhe), Umsetzen auf Taxilan und Entlassung

Patient 16: weiblich, geb. 3.10.1920

Diagnose: 295.6; Erstmanifestation 1973; 3. stationäre Aufnahme
Aufnahme: Patientin ist vorbehandelt; bei Aufnahme formale Denkstörungen, Beeinträchtigungs-ideen, Leibhalluzinationen und olfaktorische Halluzinationen, Ich-Störungen, Gedankenausbreiten und Gedankenentzug, im Affekt parathym, dysphorisch bis läppisch-distanzlos, motorische Unruhe

Behandlung mit Haloperidol

Verlauf: 11.7. - 8.8. = 28 Tage

8. Tag: keine wesentliche Besserung, EKG-Arrhythmie

20. Tag: wenig Änderung der produktiven Symptomatik, Müdigkeit und Stimmungs labilität, Schlafstörungen

28. Tag: keine Veränderung des psychopathologischen Bildes

Weiterbehandlung: Semap; Besserung und Entlassung

Patient 17: männlich, geb. 16.10.1939

Diagnose: 295.3; Erstmanifestation 1979; 1. stationäre Aufnahme

Aufnahme: Patient ist unvorbehandelt; bei der Aufnahme getrieben, ratlos und ängstlich im Affekt, Halluzinationen, Beeinflussungs- und Verfolgungswahn, Fremdbeeinflussung

Behandlung mit Haloperidol

Verlauf: 12.8. - 9.9. = 28 Tage

15. Tag: Paranoide Inhalte treten deutlich in den Hintergrund

21. Tag: Parkinsonoid (Akineton), wegen überstarker Müdigkeit Reduktion der Medikamente

28. Tag: Besserung und Stabilisierung, Patient wird entlassen

Patient 18: weiblich, geb. 19.9.1936

Diagnose: 295.3; Erstmanifestation 1966; 6. stationäre Aufnahme

Aufnahme: Patientin ist unvorbehandelt; bei der Aufnahme akustische Halluzinationen, depressive Stimmung, Schlafstörungen

Behandlung mit Haloperidol

Verlauf: 29.7. - 20.8. = Abbruch

3. Tag: Verschlechterung der depressiven Symptomatik, Schlafstörungen

6. Tag: Reduktion der Stimmen, Stimmung wird besser

13. Tag: Müdigkeit, leichte Besserung

20. Tag: Wieder Verschlechterung des psychopathologischen Bildes, Abbruch

Weiterbehandlung: Leponex erst in höherer Dosierung, dann Reduktion der Dosis und Entlassung

Patient 19: männlich, geb. 7.7.1959

Diagnose: 295.7; Erstmanifestation; 1. stationäre Aufnahme

Aufnahme: Patient ist unvorbehandelt, bei der Aufnahme motorisch unruhig, zerfahren, ratlos,

flach-euphorische Stimmung, Auffassungs- und Konzentrationsstörungen, formale Denkstörungen

Behandlung mit Haloperidol

Verlauf: 28.8. - 9.9. = Abbruch

1. Tag: starke Frühdiskinesie, Akineton

4. Tag: Patient wirkt ruhiger und geordneter

6. Tag: formale Denkstörungen leicht gebessert

7. Tag: Verschlechterung der Symptomatik, Zerrahrenheit und Personenverkennerung

12. Tag: weitere Verschlechterung, Abbruch

Weiterbehandlung: Haloperidol und Neurocil (Kreislaufbeschwerden), Umstellen auf Semap und Haloperidol (keine Besserung), zusätzlich Valium und Neurocil; Entlassungsmedikation: Valium, Neurocil, Semap

Patient 20: männlich, geb. 25.6.47

Diagnose: 295.3; Erstmanifestation 1978; 1. stationäre Aufnahme

Aufnahme: Patient ist unvorbehandelt; bei der Aufnahme erregt, mißtrauisch, Kopfwackeltremor, im Denken zerfahren und weitschweifig, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, leicht affektstarr, Wahninhalte, depressive ängstliche Stimmung, motorisch unruhig.

Behandlung mit Amisulprid 2163

Verlauf: 2.9. - 30.9. = 28 Tage

1. Tag: etwas ruhiger

7. Tag: leichte Wahndistanzierung, Kontakt vermehrt

10. Tag: nach Dosisreduktion; starke Erregung, Unruhe, Angst und Schuldgefühle, keine Distanzierung des Wahnes möglich; Dosis wird wieder auf Ausgangsdosis erhöht, zusätzlich Valium (0-5-5-10 mg)

13. Tag: Erhöhung der Valiumdosierung auf 25 mg;

Patient wird etwas ruhiger, zusätzlich 1 Tablette Doryl

20. Tag: Patient ist angstfrei, soziale Kontaktaufnahme, Reduktion der Stimmen, Beschäftigungstherapie

27. Tag: Patient ist allgemein lockerer, keine Angst, kontaktfähiger und weniger starr

Weiterbehandlung: Umsetzen auf Haloperidol (stärkere Beeinflussungsideen, wird unruhig, Tremor, Panikstimmung, Aggressivität, erhält zusätzlich Valium), Umsetzen auf Fluanxol Depot und Valium; weiter Unruhe und Zittern, zusätzlich Taxilan. Besserung und Entlassung unter dieser Medikation.

Teil II

Verlauf der signifikanten AMP-Syndrome beider Gruppen
über 28 Tage

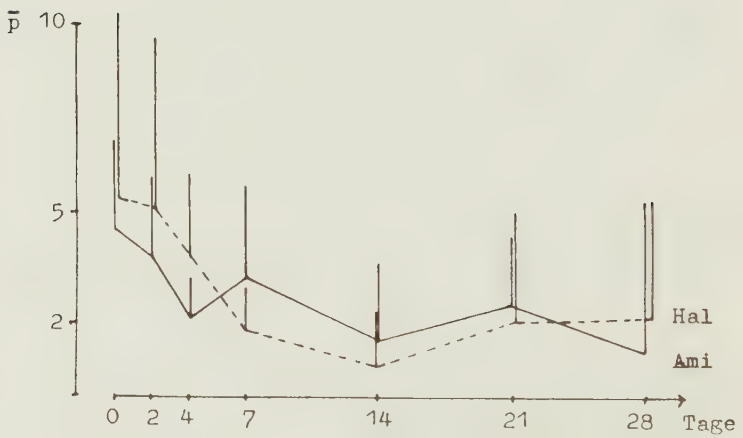


Abb. 13: Hostilitäts-Syndrom

Anova:

Gruppen :	n.s.
Zeit:	$p \leq 0.001$
W.W.:	n.s.

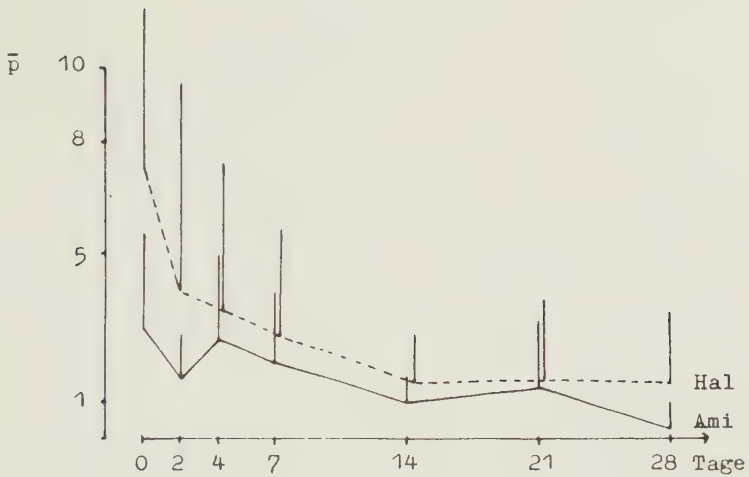


Abb. 14: Somatisch-depressives Syndrom

Anova:

Gruppen: n.s.
 Zeit: $p \leq 0.0001$
 W.W.: n.s.

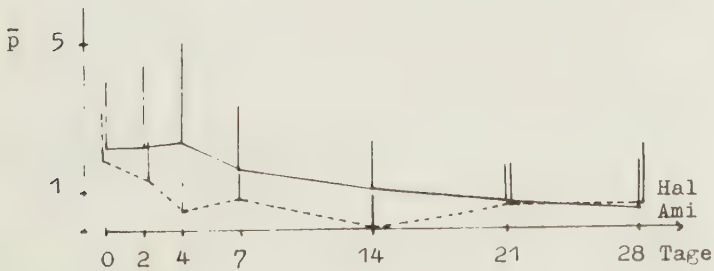


Abb. 15: Manisches Syndrom

Anova:

Gruppe: n.s.
 Zeit: $p \leq 0.05$
 W.W.: n.s.

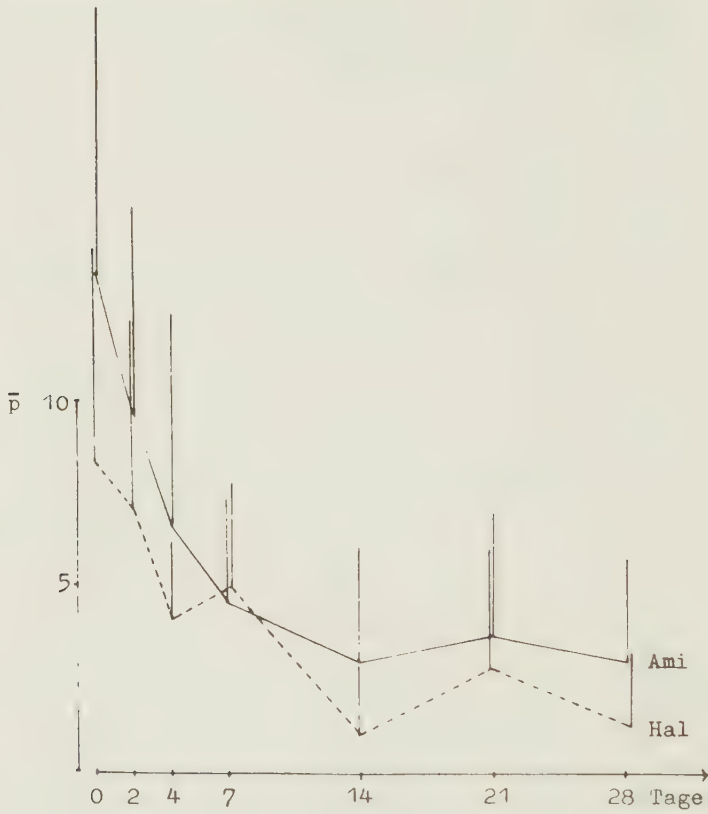


Abb. 16: Paranoides Syndrom

Anova:

Gruppe: n.s.
Zeit: $p \leq 0.0001$
G.G.: n.s.

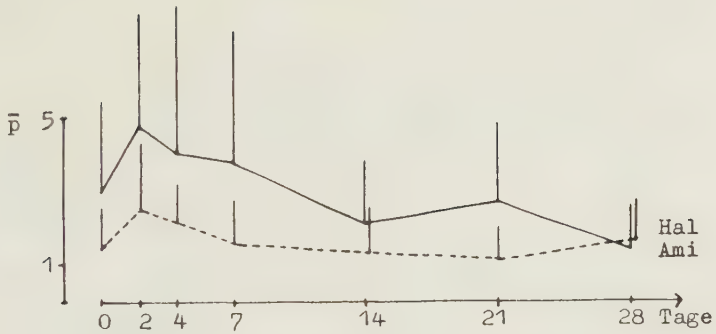


Abb. 17: Katatones Syndrom

Anova:

Gruppe:	n.s.
Zeit:	$p \leq 0.001$
W.W.:	n.s.

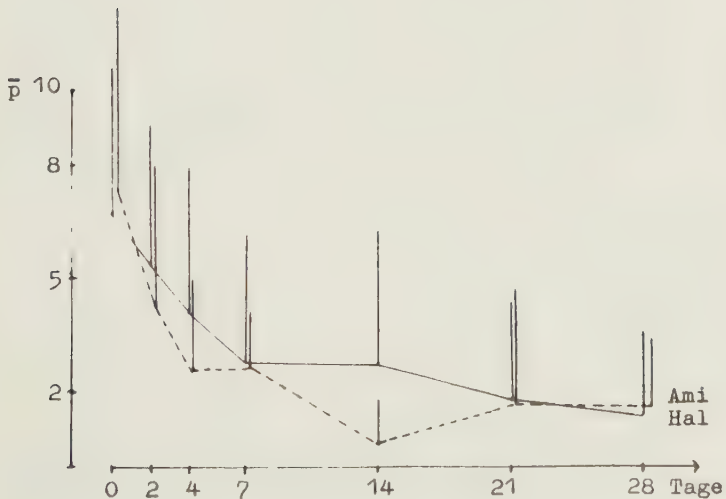


Abb. 18: Halluzinatorisch-desintegratives Syndrom

Anova:

Gruppe:	n.s.
Zeit:	$p \leq 0.001$
W.W.:	n.s.

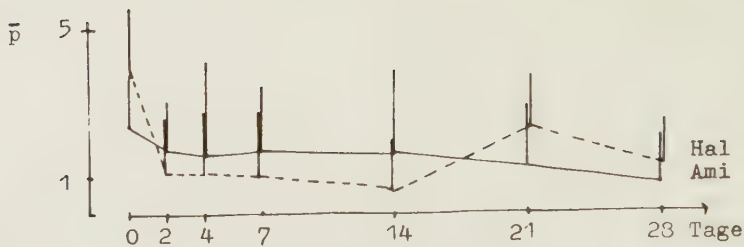


Abb. 19: Gehemmt-depressives Syndrom

Anova:

Gruppe: n.s.
Zeit: $p \leq 0.05$
W.W.: n.s.

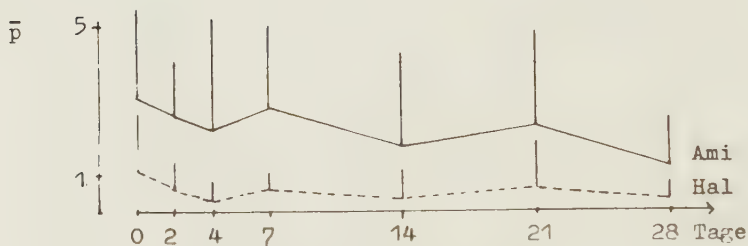


Abb. 20: Psycho-organisches Syndrom

Anova:

Gruppe: n.s.
Zeit: $p \leq 0.05$
W.W.: n.s.

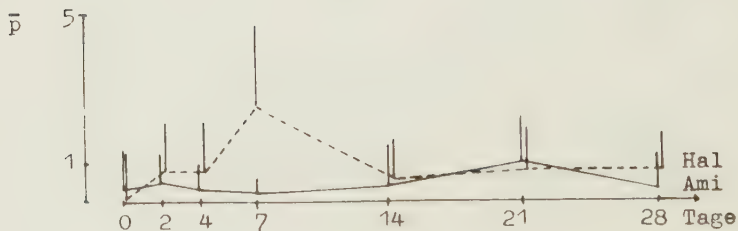


Abb. 21: Neurologisches Syndrom

Anova:

Gruppe: $p \leq 0.01$
Zeit: $p \leq 0.05$
W.W.: n.s.

Verlauf der signifikanten AMP-Syndrome beider Gruppen
nach 7 Tagen

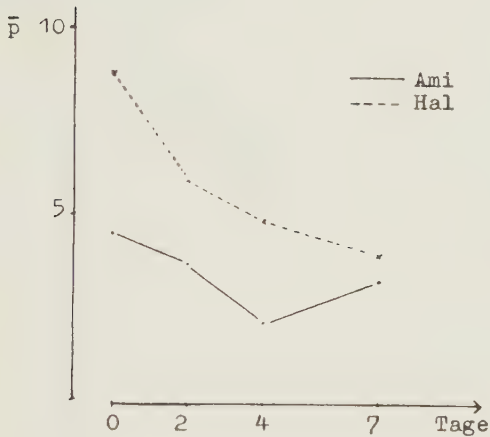


Abb. 22:
Hostilitäts-Syndrom

Anova:

Gruppe: n.s.

Zeit: $p \leq 0.01$

W.W.: n.s.

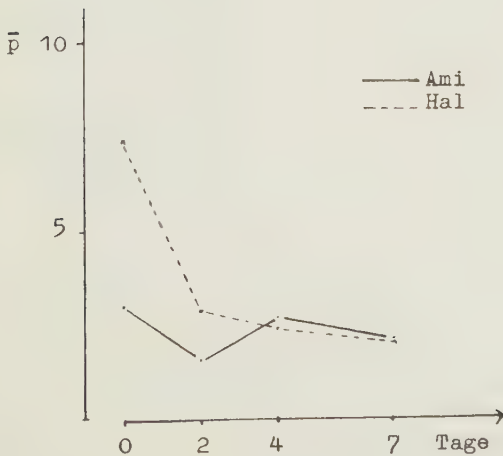


Abb. 23:
Somatisch-depressives Syndrom

Anova:

Gruppe: n.s.

Zeit: $p \leq 0.001$

W.W.: $p \leq 0.05$

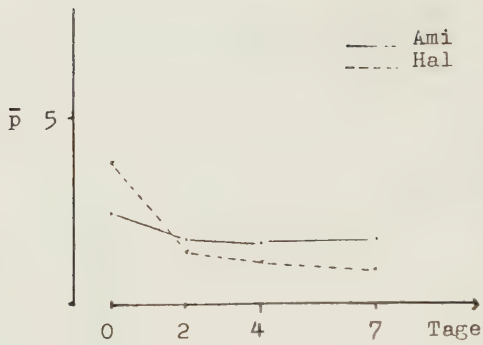


Abb. 24:
Gehemmt-depressives
Syndrom

Anova:
Gruppe: n.s.
Zeit: $p \leq 0.01$
I.I.I.: n.s.

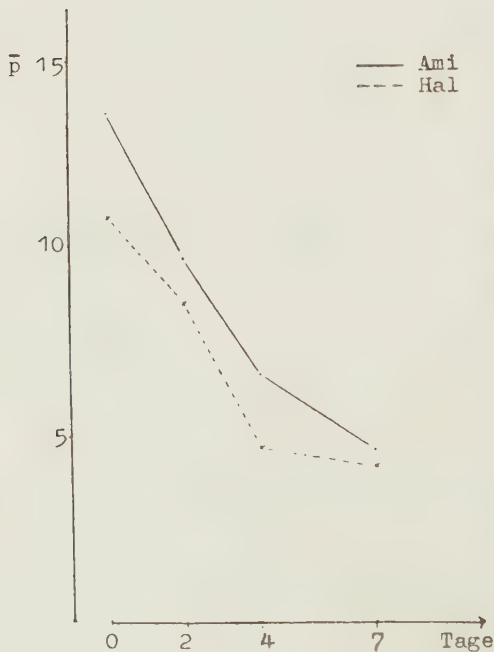


Abb. 25:
Paranoides Syndrom

Anova:
Gruppe: n.s.
Zeit: $p \leq 0.0001$
I.I.I.: n.s.

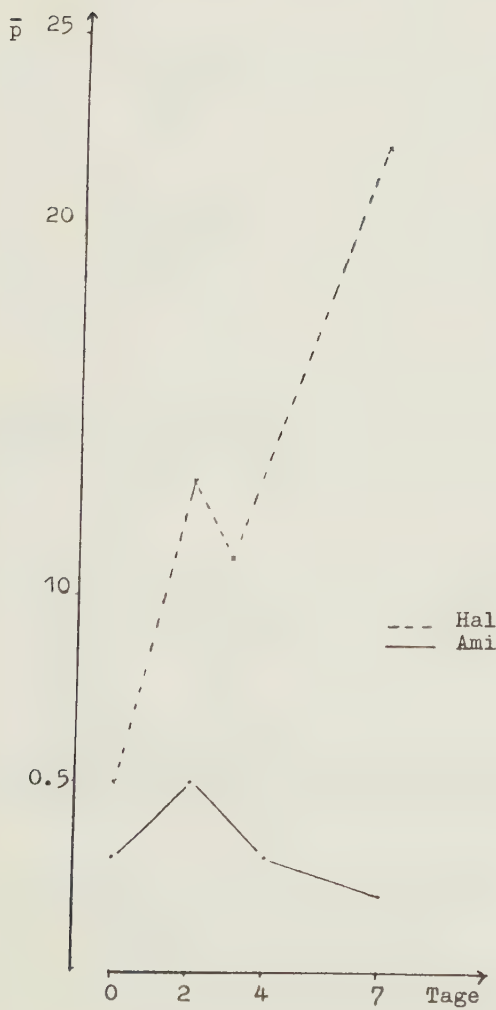


Abb. 26:

Neurologisches Syndrom

Anova:

Gruppe: $p \leq 0.001$

Zeit: n.s.

W.W.: n.s.

Teil III

Blutdruck und EKG beider Gruppen über 28 Tage

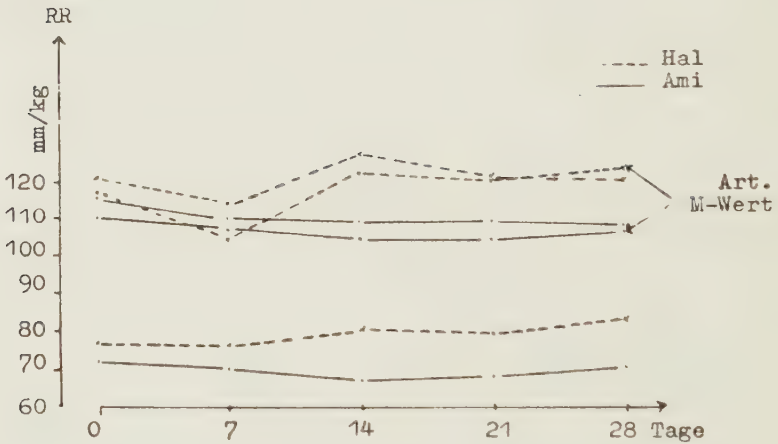


Abb. 27: Blutdruck und arterieller Mittelwert

Tab. 15: Haloperidol RR

Patient	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28
4 ♀	140/75	110/80	130/90	120/90	
7 ♀	95/60	85/65	120/80		
9 ♀	100/55	110/60			
10 ♀	145/95	115/85	180/80	110/60	
12 ♀	130/80	100/70	120/70	115/75	
13 ♀	110/80	130/90	140/85	145/90	
16 ♀	120/80	130/100	95/65	120/80	120/80
17 ♀	140/80	110/75	130/90	120/80	120/80
18 ♀	110/80	120/70	120/80		120/90
19 ♀	120/90	120/70	115/80		
$\bar{x}$	121/77	114/76	127/80	121/79	120/83

Tab. 16: Amisulprid RR

Patient	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28
1 ♂	110/60	100/70	100/50	105/55	130/85
2 ♂	145/100	120/80	125/70	130/90	100/70
3 ♂	150/90	130/100	120/80	105/70	120/80
5 ♀	110/70	120/70	110/65	125/70	
6 ♀	110/80	120/75	110/70	110/80	110/70
8 ♀	(1) 105/60	110/60	100/70	(22) 110/70	
14 ♂	100/60	100/55	90/55	80/50	100/70
15 ♂	100/60	90/60	100/70	120/70	110/60
20 ♂		110/65	130/80	100/60	90/55
$\bar{x}$	116/72	110/70	109/67	109/68	108/70

Tab. 17: Arterielle M-Werte beider Gruppen (diastolischer Blutdruck + $1/3$ Amplitude)

Haloperidolgruppe										Amisulpridgruppe									
Pat.	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28	Pat.	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28	Pat.	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21	Tag 28	Pat.	Tag 0
4	121	116	133	130		1	96	103	83	90	128	1	96	103	83	90	128		
7	91	96	120			2	148	120	111	138	103	2	148	120	111	138	103		
9	(88)	96				3	140	143	120	105	120	3	140	143	120	105	120		
10	143	123	140	96		5	106	110	101	111		5	106	110	101	111			
12	123	103	110	115		6	116	115	106	115	106	6	116	115	106	115	106		
13	116	133	131	138	120	8	(95)	96	103	(103)		8	(95)	96	103	(103)			
16	120	43	96	120	120	14	93	88	85	76	106	14	93	88	85	76	106		
17	126	111	133	120	130	15	93	90	106	110	96	15	93	90	106	110	96		
18	116	110	120			20		101	123	93	85	20		101	123	93	85		
19	130	110	118																
$\bar{X}$	117	104	122	120	123	$\bar{X}$	110	107	104	104	106	$\bar{X}$	110	107	104	104	106		

Tab. 18: E K G - Veränderungen

Haloperidol				Amisulprid			
Pat.	Tag 0	Tag 7	Tag 28	Pat.	Tag 0	Tag 7	Tag 28
4	normal	normal	normal	1	normal	normal	
7		normal	normal	2	normal	normal	
9	abnormal			3	normal	normal	
10	abnormal	normal		5	normal	normal	normal
12	normal	normal		6	normal		
13	normal	abnormal	normal	8			
16	abnormal	abnormal	normal	14		normal	
17		normal	normal	15	normal	normal	
18	normal			20	normal	normal	normal

Literaturverzeichnis

- J. Angst, R. Battegay, B. Bente, F. Cornu, P. Dick, M.P. Engelmeier, H. Heimann, K. Heinrich, H. Hippus, W. Pöldinger, P. Schmidlin, W. Schmitt, P. Weis:
Über das gemeinsame Vorgehen einer deutschen und schweizerischen Arbeitsgruppe auf dem Gebiet der psychiatrischen Dokumentation
in: Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiat 1967, 100, S. 207-211
- Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie: Das AMDP-System: Manual zur Dokumentation psychiatr. Befunde, hrsg. AMDP, Berlin, Heidelberg, New York 1981
- M. Aylward, J. Maddock, P.M. Dewland, P.A. Lewis:
Sulpirid in Depressive Illness
Adv biol psychiat 1981, 7, S. 154-165
- R.J. Baldessarini, D. Tarsy: Tardive dyskinesia
in: Psychopharmacology: A Generation of Progress, hrsg. M.A. Lipton, A. Di Mascio, K.F. Killam, New York 1978, S. 993-1004
- O. Benkert, H. Hippus: Psychiatrische Pharmakotherapie, Berlin, Heidelberg, New York 1980
- ders., F. Holsboer: Effect of Sulpiride in Endogenous Depression
Acta psychiat Scand Suppl., 1984, 69, S. 43-48
- P.A. Berger, G.R. Elliot, J.D. Barchas: Neuroregulators and Schizophrenia
in: Psychopharmacology: A Generation of Progress, hrsg. M.A. Lipton, A. Di Mascio, K.F. Killam, New York 1978, S. 1071-1082
- P. Borenstein: Vorläufiger Bericht über einen klinischen Versuch mit DAN 2163, 1978, unveröffentlicht
- A. Carlsson: Mechanism of Action of Neuroleptic Drugs
in: Psychopharmacology: A Generation of Progress, hrsg. M.A. Lipton, A. Di Mascio, K.F. Killam, New York 1978, S. 1057-1069
- F. Caroli, G. Giuliano: Effet d'une injection unique de Barnétil en psychiatrie d'urgence. A propos de 100 cas
Ann Méd Psychol 1979, 137, S. 222-230
- ders., M. Lecuyer: Double Blind Study to Compare Activity and Tolerance of Sultopride and Haloperidol in Agitated States. Report on 46 Cases
Vortrag gehalten auf dem 7. Weltkongress für Psychiatrie, Wien 1983
- G.B. Cassano, P. Castrogiovanni, L. Conti, L. Bonello:
Sulpirid vs. Haloperidol in Schizophrenia. A Double Blind Comparative Trial
Ter Res Press 1975
- S.E. O'Connor, R.A. Brown: Minireview. The pharmacology of Sulpirid - a Dopamine receptor antagonist
Gen Pharmac 1982, 13, S. 185-193

- B. Costall, W.H. Funderburk, C.A. Leonard, R.J. Naylor:
Assesment of the neuroleptic potential
of some novel benzamide, butyrophenone,
phenothiazine and indole derivatives
J Pharma Pharmacol 1978, 30, S. 771-778
- W.A. Cressman, J.R. Bianchine, V.B. Slotnick, F.C. Johnson,
J. Plostnicks: Plasma Level of Haloperidol
in Man following Intramuscular Administration.
Europ J clin Pharmacol 1974, 7, S. 99-103
- J. Delay, P. Deniker: 38 cas de psychoses traités par la
cure, prolongée et continuée de 4568 R.P.
Ann Med-Psychol 1952, 110
- R. Degkwitz, H. Helmchen, G. Kockott, W. Mombur (Hrsg.):
Diagnoseschlüssel und Glossar psychiatrischer
Krankheiten
Berlin, Heidelberg, New York 1975
- F. Eckmann, L. Höpner: Zur Therapie von verhaltensgestörten
Kindern mit Sulpirid
Fortschritte der Medizin 1975, 9, S. 464-465
- J.S. Edwards, J.R. Alexander, M.S. Alexander, A. Gordon,
T. Zuchti:
Controlled Trial of Sulpiride in Chronic
Schizophrenic Patients.
Brit J Psychiat 1980, 137, S. 522-529.
- M. Fink:
Quantitative EEG in Human Psychopharmacology:
Drug Patterns, in: EEG and Behaviour, Hrsg.
A. Glaser, New York 1963, S. 177-197.
- A. Forsman, E. Martensson, G. Nyberg, R. Ohman: A Gas Chromatographic Method for Determining Haloperidol
Arch Pharmacol 1974a, 286, S. 113-124
- ders., R. Ohman: On the Pharmacokinetics of Haloperidol
Nord Psyk Tidsskr 1974b, 28, S. 441-448
- dies.:
Applied Pharmacokinetics of Haloperidol in Man
Curr Ther Res 1977, 21, S. 396-411
- K. Freudenthal, R. Gebhardt, A. Pietzcker: AMP (PAS) and BPRS:
A Comparison of Two Assessment Methods
Pharmakopsychiat 1977, 10, S. 57-66
- R. Gebhardt, A. Pietzcker, K. Freudenthal, C. Langer:
Die Bildung von Syndromen im AMP-System
Arch Psychiat Nervenkr 1981, 231, S. 93-109
- P.H. Gruen, E.J. Sachar, G. Langer, N. Altman, M. Leifer,
A. Frantz, F.S. Halpern: Prolactin Responses to Neuroleptics
in Normal and Schizophrenic Subjects
Arch Gen Psychiat 1978, 35, S. 108-112
- J. Grünberger, B. Saletu, L. Linzmayer, H. Stöhr:
Determination of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Amisulpride by Pharmacologic EEG and Psychometry
Vortrag gehalten auf dem 7. Weltkongress der
WPA, Wien 1983
- P. Guilmet, T. van Schepdael: La place du sultopride en
thérapeutique psychiatrique
Sem Hôp 1976, 32, S. 35-40

- H.J. Haase: Therapie mit Psychopharmaka und anderen seelisches Befinden beeinflussenden Medikamenten
Stuttgart, New York 1977
- H. Heimann: Methodologische Probleme bei der Effizienzprüfung von Psychopharmaka
Arch Psychiat Nervenkr 1975, 220, S. 255-268
- H. Helmchen: The AMP-System as a Method in Clinical Pharmacopsychiatry
in: H. Hippus (Hrsg.): Assessment of Pharmacodynamic Effects in Human Pharmacology
Stuttgart 1975
- F.O. Holley, J.R. Magliozzi, D.R. Stanski, L. Lombrozzo, L.E. Hollister: Haloperidolkinetics after oral and intravenous Doses
Clin Pharmacol Ther 1983, 33, S. 477-484
- A. Hopf, K. Dross, C. und O. Vogt: Comparative Studies of Metabolism and Distribution of Sulpirid and Sultoprid
Vortrag gehalten auf dem 2. Weltkongreß der WPA, Barcelona 1978
- T. Itil, D.M. Shapiro, M. Fink: Differentiation of Psychotropic Drugs by Quantitative EEG Analysis
Aggressology 1968, 9, S. 267-280
- P. Jenner, C.D. Mardsden: Minireview. The substituted benzamides a novel class of Dopamine antagonists
Life Sci 1979, 25, S. 479-486
- L. Justin-Besançon, M. Thominet, J. Franceschini, C. Laville, J. Margarit, P. Borenstein: Propriétés biologiques d'ortho-anisamides substitués à fonction 4-amino-5-alkyl-sulfone
C R Ac Sc 1978, 286, S. 1169-1170
- M. Kataria, M. Traub, C.D. Mardsden: Extrapramidal side effects of Metoclopramid
Lancet, 1978, 9, S. 1254-1255
- J.W. Keibadian, D.B. Calne: Multiple Receptors for Dopamine
Nature 1979, 277, S. 93-96
- H.E. Klein, D. Dieterle, E. Rüther, E. Eben, N. Nedopil, H. Hippus: A Double Blind Comparison of Amisulpride versus Haloperidol in Acute Schizophrenic Patients.
Vortrag gehalten auf dem 7. Weltkongreß der WPA, Wien 1983
- C. Laville, J. Margarit, E. Russon: Pharmacologie du sultopride
Sem Hôp, 1976, 32, S. 12-22
- O.K. Linde, H. Mamele, L. Stripf: Neues Neuroleptikum unter feinmotorischer Kontrolle
Psycho 1982, 8, S. 57-58
- K. Mann, M. Bartels, H. Bauer, H.G. Gaertner: Amisulpride - A Open Clinical Study of a New Benzamide in Schizophrenic Patients
Pharmacopsychiat 1984, 17, S. 111-115

- M. Marie-Cardine, J.P. Merel, J. Cotterau: Le traitement de l'accès maniaque par le sultopride
Sem Hôp 1976, 32, S. 49-52
- H.Y. Meltzer, R. So, V.S. Fang: Effect of Benzamide Drugs on Prolactin Secretion: Relation to the Dopamin Receptor
in: The Benzamides: Pharmacology, Neurobiology and Clinical Aspects, Hrsg. J. Rotrosen und M. Stanley, New York 1982, S. 61-82
- D.H. Mielke, D.M. Gallant, C. Kessler: An Evaluation of a Unique New Antipsychotic Agent, Sulpiride: Effects on Serum Prolactin and Growth Hormone Levels
Am J Psychiatry 1977, 134, S. 1371-1375
- B. Miller, H. Wallis: Über die Wirkweise von Sulpirid bei autistischen Kindern
MMW 1979, 19, S. 667-669
- H.J. Möller, O. Benkert: Methoden und Probleme der Beurteilung der Effektivität der psychopharmakologischen und psychologischen Therapieverfahren
in: Evaluationsforschung in der Psychiatrie, Hrsg. S. Biefang
Stuttgart 1980
- P.L. Morselli, G. Bianchetti, G. Durand, M.F. Le Heuzey, E. Zarifian, M. Dugas: Haloperidol Plasma Level Monitoring in Pediatric Patients
Therapeutic Drug Monitoring 1979, 1, S. 33-46
- ders., E. Zarifian, H. Cuche, G. Bianchetti, M.J. Cotterau, P. Deniker: Haloperidol Plasma Level Monitoring in Psychiatric Patients
in: Long-Term Effects of Neuroleptics
Adv Biochem Psychopharmacol 1980, 24, S. 529-535
- H.A. Nasrallah: Neuroleptic Plasma Levels and Tardive Dyskinesia: A Possible Link?
Schizophrenia Bulletin 1980, 6, S. 4-7
- J.E. Overall, D.R. Gorham: The Brief Psychiatric Rating Scale,
Psychol Rep 1962, 10, S. 799-812
- E.D. Peselow, M. Stanley: Clinical Trials of Benzamides in Psychiatry
in: The Benzamides: Pharmacology, Neurobiology and Clinical Aspects, Hrsg. J. Rotrosen, M. Stanley
New York 1982, S. 163-194
- A. Pietzcker, R. Gebhardt, K. Freudenthal, C. Langer: Korrelationsstatistischer Vergleich der verschiedenen Faktorenanalysen des AMP-Systems
Arch Psychiat Nervenkr 1982, 231, S. 259-268
- R. Planche: La place du sultopride dans les cures neuroleptiques
Sem Hôp 1976, 32, S. 41-44
- K. Poeck: Neurologie
Berlin, Heidelberg, New York 1977

- A.J. Puech, P. Simon, J.R. Boissier: Benzamides and Classical Neuroleptics: Comparison of their Actions using 6 Apomorphine-Induced Effects
Europ J Pharmacol 1978, 50, S. 291
- V.A. Rama Rao, J. Bailey, M. Bishop, A. Coppen: A Clinical and Pharmacodynamic Evaluation of Sulpirid
Psychopharmacology 1981, 73, S. 77-80
- M. Rust: Anwendung von Tiaprid bei persistierenden Spätdystonien als Folge einer Neuroleptika-Behandlung
MMW 1983, 125, S. 461-462
- H.W. Schied, W. Rein, E. Straube, H. Jung, U. Breyer-Pfaff: Prediction and Evaluation Criteria in Perazine Therapy of Acute Schizophrenics: Psychopathological Results
Pharmacopsychiat 1983, 16, S. 152-159
- A. Shvartsburd, H. Dekirmenjian, R.C. Smith: Blood Levels of Haloperidol in Schizophrenic Patients
J Clin Psychopharmacol 1983, 3, S. 7-12
- P.F. Spano, M. Trabucchi, G.U. Corsini, G.L. Gessa: Sulpiride and other Benzamides
Mailand 1980
- M. Stanley, A. Lautin, J. Rotrosen, S. Gershon, D. Kleinberg: Metoclopramid: Antipsychotic Efficacy of a Drug Lacking Potency in Receptor Models
Psychopharmacology 1980, 71, S. 219-225
- G. Stille, H. Hippus: Kritische Stellungnahme zum Begriff der Neuroleptika
Pharmakopsychiat 1971, 4, S. 182-191
- J.N. Sutter, J.C. Scotto, H. Dufour: La place des anisamides substitués en psychopharmacologie et en psychiatrie
Sem Hôp 1976, 32, S. 1-5
- A. Tagliamonte, G. de Montis, M. Olinas, L. Vargiu, G.U. Corsini, G.L. Gessa: Selective Increase of Brain Dopamine Synthesis by Sulpirid
J Neurochemistry 1975, 24, S. 707-710
- H. Tuchmann-Duplessis, L. Mercier-Parot: Propriétés endocrines d'une benzamide, le sultoprid
Ann Endocrinol 1976, 37, S. 365-373

Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

	Seite
Tab. 1: Anamnesedaten der untersuchten Patienten	25
Tab. 2: Prozentuale Besserung der einzelnen Patienten beider Gruppen im BPRS-Gesamtscore (7 Tage)	44
Tab. 3: Prozentuale Besserung in den BPRS-Subskalen (7 Tage)	46
Tab. 4: Parkinsonoid	49
Tab. 5: Primitivreflexe	51
Tab. 6: Amisulprid-Dosierung	52
Tab. 7: Haloperidol-Dosierung	53
Tab. 8: Plasmaspiegel Amisulprid	53
Tab. 9: Durchschnittswerte von Plasmaspiegel und Dosis der Amisulpridgruppe	53
Tab. 10: Plasmaspiegel Haloperidol	54
Tab. 11: Individuelle Prolaktinspiegel beider Gruppen	55
Tab. 12: Vergleich der durchschnittlichen Prolaktinspiegel beider Gruppen	55
Tab. 13: Zusammenfassung der Daten von in der Studie verbliebenen Haloperidolpatienten	66
Tab. 14: Zusammenfassung der Daten der Abbruchpatienten	67
Tab. 15: Blutdruck der Haloperidolpatienten (28 Tage)	121
Tab. 16: Blutdruck der Amisulpridpatienten (28 Tage)	121
Tab. 17: Arterielle Mittelwerte beider Gruppen (28 Tage)	122
Tab. 18: EKG-Veränderungen beider Gruppen (28 Tage)	123

	Seite
Abb. 1: Vergleich der AMP-Gesamtscores beider Gruppen (28 Tage)	33
Abb. 2: Zeitlicher Verlauf des BPRS-Gesamtscores für Amisulprid	38
Abb. 3: BPRS-Verlaufskurven der einzelnen Amisulpridpatienten	39
Abb. 4: Zeitlicher Verlauf des BPRS-Gesamtscores für Haloperidol	40
Abb. 5: BPRS-Verlaufskurven der einzelnen Haloperidolpatienten	41
Abb. 6: Vergleich der BPRS-Gesamtscores beider Gruppen (28 Tage)	42
Abb. 7: Verlauf der prozentualen Veränderung des BPRS-Gesamtscores beider Gruppen (7 Tage)	43
Abb. 8: Vergleich beider Gruppen in den BPRS-Subskalen (28 Tage)	45
Abb. 9: Zeitlicher Verlauf der Symptome Rigor, Tremor, Akinese für beide Gruppen	50
Abb. 10: EPMS-Scores der Amisulpridgruppe	94
Abb. 11: Plasmaspiegel der Amisulpridgruppe	94
Abb. 12: PRL-Spiegel der Amisulpridgruppe	94
Abb. 13: Zeitlicher Verlauf des Hostilitätssyndroms beider Gruppen (28 Tage)	112
Abb. 14: Zeitlicher Verlauf des somatisch-depressiven Syndroms beider Gruppen (28 Tage)	113
Abb. 15: Zeitlicher Verlauf des manischen Syndroms beider Gruppen (28 Tage)	113
Abb. 16: Zeitlicher Verlauf des paranoiden Syndroms beider Gruppen (28 Tage)	114
Abb. 17: Zeitlicher Verlauf des katatonen Syndroms beider Gruppen (28 Tage)	115
Abb. 18: Zeitlicher Verlauf des halluzinatorisch-desintegrativen Syndroms beider Gruppen (28 Tage)	115
Abb. 19: Zeitlicher Verlauf des gehemmt-depressiven Syndroms beider Gruppen (28 Tage)	116
Abb. 20: Zeitlicher Verlauf des psychoorganischen Syndroms beider Gruppen (28 Tage)	116
Abb. 21: Zeitlicher Verlauf des neurologischen Syndroms beider Gruppen (28 Tage)	116
Abb. 22: Zeitlicher Verlauf des Hostilitätssyndroms beider Gruppen (7 Tage)	117
Abb. 23: Zeitlicher Verlauf des somatisch-depressiven Syndroms beider Gruppen (7 Tage)	117
Abb. 24: Zeitlicher Verlauf des gehemmt-depressiven Syndroms beider Gruppen (7 Tage)	118
Abb. 25: Zeitlicher Verlauf des paranoiden Syndroms beider Gruppen (7 Tage)	118
Abb. 26: Zeitlicher Verlauf des neurologischen Syndroms beider Gruppen (7 Tage)	119
Abb. 27: Zeitlicher Verlauf von Blutdruck und arteriellem Mittelwert beider Gruppen (28 Tage)	120

Abkürzungsverzeichnis

AMDP:	Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie; Manual zur Dokumentation psychiatrischer Befunde
BPRS:	Brief Psychiatric Rating Scale (OVERALL et al. 1962)
EPMS:	Extrapyramidalmotorisches System
GEDE:	Gehemmt-depressives Syndrom
HADES:	Halluzinatorisch-desintegratives Syndrom
HOST:	Hostalitäts-Syndrom
KAT:	Katatones Syndrom
MAN:	Manisches Syndrom
PARA:	Paranoides Syndrom
PRL:	Prolaktin
PSO:	Psychoorganisches Syndrom
SODE:	Somatisch-depressives Syndrom
STH:	Wachstumshormon

Lebenslauf

- 1954 13. Dezember, geboren in Berlin als erste Tochter des Diplomphysikers Günter Scheil und seiner Ehefrau Dr. phil. Elfriede Scheil geb. Wehde
- 1961 Übersiedlung von Berlin nach München und Einschulung in die Bayernschule
- 1965 Aufnahme in den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig des Willi-Graf-Gymnasiums in München
- 1974 (Mai) Abitur und Beginn (November) des Psychologiestudiums an der Ludwig-Maximilians-Universität München
- 1978 (März) Vordiplom in München und Fortsetzung des Studiums an der Freien Universität Berlin
- 1979 (November) Aufnahme des Medizinstudiums an der Ludwig-Maximilians-Universität München und Abschluß (Dezember) des Psychologiestudiums mit der Diplomprüfung in Berlin
- 1981 (August) Ärztliche Vorprüfung und Beginn (September) der Lehranalyse
- 1982 (August) 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 1983 (Oktober) Zulassung zur Weiterbildung als Psychoanalytische Psychotherapeutin an der Akademie für Psychoanalyse und Psychotherapie, München
- 1984 (August) 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Abfassung der Dissertation und Beginn des Praktischen Jahres an der Psychiatrischen Universitätsklinik in München (1. Trimester von Oktober 1984 bis einschließlich Januar 1985)

Herrn Dr. H.E. Klein von der Psychiatrischen
Klinik der Universität München - jetzt Direk-
tor des Bezirkskrankenhauses Regensburg -
möchte ich für die Überlassung des Themas und
für die Unterstützung bei der Durchführung
dieser Arbeit danken.

